

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

354

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PORRET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né à Paris le 19 octobre 1908

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

DÉRIVÉS ACRIDINIQUES
en thérapeutique

Président : M. le Professeur L. TANON

MACON

IMPRIMERIE GENERALE X. PERROUX ET FILS

—
1937

56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

DÉRIVÉS ACRIDINIQUES

en thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PORRET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

DÉRIVÉS ACRIDINIQUES

en thérapeutique

Président : M. le Professeur L. TANON

MACON

IMPRIMERIE GENERALE X. PERROUX ET FILS

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie...	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie....	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	LOEPEL.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance..	MARCEL LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des mala-	NOBÉCOURT.
dies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphili-	H. CLAUDE.
tiques	
Clinique des maladies du système nerveux..	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Pathologie chirurgicale	AMELINE.
Pathologie médicale	BARIÉTY.
Pathologie médicale	HENRI BÉNARD.
Pathologie médicale	ETIENNE BERNARD.
Hydrologie	JUSTIN BEZANÇON.
Pathologie médicale	BOULIN.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Pathologie médicale	COSTE.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Pathologie chirurgicale	FUNCK.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie	GAYET.
Pathologie médicale	DE GENNES.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUÉJOUL.
Pathologie médicale	LELONG.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LÉVY.
Neurologie et Psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie chirurgicale	MÉNÉGAUX.
Pathologie médicale	MOLLARET.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Ophtalmologie	RENARD.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale	SÈNÈQUE.
Pathologie expérimentale	TROISIÈRE.
Pathologie médicale	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Obstétrique	GUÉNIOT.
Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Bactériologie	PHILIBERT.
Obstétrique	VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ALAJOUANINE.
Clinique médicale	AUBERTIN.
Clinique médicale	BRULÉ.
Clinique médicale	CHABROL.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DONZELOT.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	LIAN.
Clinique médicale	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
Clinique médicale	SÉZARY.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	BROCQ.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GATELLIER.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOURE.
Clinique chirurgicale	QUENU.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale	VELTER.
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LÉVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Microbiologie	PHILIBERT, agrégé.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR L. TANON

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*En témoignage de ma reconnaissance
pour l'honneur qu'il m'a
fait en acceptant de présider
cette thèse.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE DOCTEUR MERKLEIN

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

En témoignage de notre reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR SOULIÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX

En témoignage de notre vive gratitude.

A M. LE DOCTEUR DESSAINT

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

En témoignage d'affectueux respect.

A M. LE DOCTEUR LEROY

MÉDECIN DU DISPENSAIRE DE SAINT-LAZARE

Qui m'a aidé au cours de cette dernière année de travail.

Témoignage d'inaltérable gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR CARNOT.

M. LE DOCTEUR CHIFOLIAU.

M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

Externat :

M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER.

M. LE DOCTEUR HERSCHER.

M. LE DOCTEUR BABONNEIX.

M. LE DOCTEUR GAUTIER.

M. LE DOCTEUR PARAF.

INTRODUCTION

La thérapeutique a, dans ces dernières années, employé sur une grande échelle certains composés chimiques que le développement de l'industrie a mis à sa disposition.

La multiplication des laboratoires de recherches qui, dotés d'un appareillage de plus en plus perfectionné, augmente et le nombre et la précision des expériences pratiquées sur l'animal; la collaboration toujours plus intime du chimiste, du biologiste et du clinicien ont contribué à faire de la chimiothérapie une des branches les plus importantes de la thérapeutique moderne.

Parmi les agents chimiothérapiques utilisés, les dérivés d'acridine occupent une place de premier plan.

En effet, depuis 1912, époque où VON TAPPEINER et JOLBANEN reconnurent les propriétés antiseptiques des dérivés de l'acridine et qu'ERLICH fut le premier à expérimenter, notamment dans les trypanosomiasés, ces corps furent utilisés dans de nombreuses infections.

En 1913, des travaux importants sont publiés sur leur pouvoir bactéricide énergétique.

Pendant la grande guerre, STOWL, chirurgien britannique, emploie un dérivé d'acridine comme antiseptique du péritoine et des plaies de toute nature.

WERNER, de l'Hôpital Eppendorf d'Hambourg, en recommande l'usage en dermatologie.

A la suite des travaux de BOHLAND, vers 1919, les sels d'acridine sont employés par voie veineuse dans les affections générales.

De nombreuses publications rapportent des cas de guérison obtenus par l'acridinothérapie dans la grippe, les pyélonéphrites, les septicémies puerpérales.

CROHN, ROSEMBERG, BASSLER traitent avec succès des colites ulcéreuses chroniques.

A. DE RAYMOND utilise les composés d'acridine dans le traitement de la diarrhée cholériforme grave.

En Cochinchine, C. MASIAS rapporte dix-sept cas de choléra traités par l'acridinothérapie.

Après COSTE et DEICHER qui furent les premiers à injecter de la gonacrine dans le liquide céphalo-rachidien, paraissent de nombreuses publications ayant trait à des méningites cérébro-spinales traitées par les sels d'acridine. Mais, c'est surtout en urologie et principalement dans la blennorragie, que l'acridinothérapie est utilisée dans de nombreux cas après que M. JAUSION en eut préconisé l'emploi et en formulât les indications.

Les premiers auteurs qui avaient expérimenté les composés d'acridine, aussi bien à l'étranger qu'en France, avaient tous insisté sur l'innocuité de ces produits et sur la tolérance parfaite de l'organisme à leur égard.

Mais bientôt on vit survenir des accidents.

Des cas d'intoxication mortelle furent publiés.

Il s'ensuivit un temps d'arrêt dans l'emploi des sels d'acridine en thérapeutique, surtout au cours d'affection générale. Cependant il semble que ces cas défavorables soient le résultat de l'ignorance des contre-indications, rares d'ailleurs et actuellement bien connues.

Chez d'autres sujets, il peut s'agir de cas d'intolérance absolue à l'acridine.

Cette intolérance ne peut être établie *à priori*, car elle dépend uniquement du malade traité.

Mais les accidents graves seront toujours évités si, avant de commencer tout traitement, on s'entoure des précautions les plus élémentaires. D'ailleurs, la possibilité d'accidents ne saurait être un obstacle à l'acridinothérapie; car il en serait de même vis-à-vis de tous les agents chimiothérapiques qui, manipulés sans contrôle, peuvent en provoquer, les arsénobenzènes par exemple.

Cependant nul ne pense à s'élever contre l'emploi du novar et personne ne conteste les heureux effets et les progrès qu'il a fait faire dans la lutte contre la syphilis.

Reste à savoir si l'acridinothérapie mérite une telle faveur ?

C'est dans ce but que nous avons fait cette thèse, et nous efforçant d'apporter notre contribution à cette question, nous rapportons quelques observations que nous avons prises, pour la plupart, avec le Docteur LEROY, assistant à la Maison de Saint-Lazare.

Nous avons employé l'acridinothérapie chez tous les malades qui semblaient devoir nettement en profiter.

Chez tous ceux que nous avons traités, nous n'avons utilisé qu'un seul dérivé d'acridine. Celui que les expériences de laboratoire et la pratique courante nous ont révélé comme étant le moins toxique, sinon le plus actif : le brun d'acridine ou brunacrine.

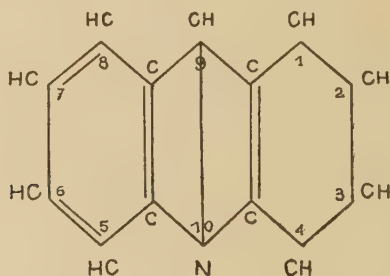
PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE DE L'ACRIDINE ET DE SES DÉRIVÉS

L'acridine.

L'acridine ou diphénolpyridine est une base faible qu'on peut rattacher au noyau de l'anthracène dans lequel on a remplacé un atome de carbone du noyau central par un atome d'azote. On peut aussi la faire dériver de la pyridine à laquelle on aurait accolé deux noyaux benzéniques.

La formule développée peut s'écrire ainsi :



L'acridine existe dans les parties du goudron de houille bouillant entre 320° et 360°

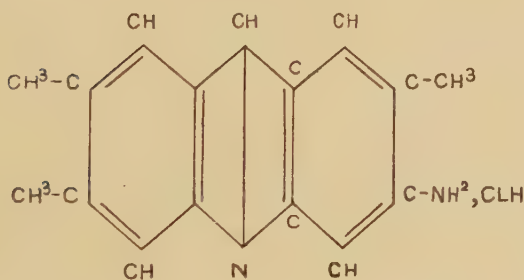
A l'état de pureté, c'est un produit cristallisé incolore dont le point de fusion est à 110° et dont les solutions aqueuses présentent une fluorescence bleue.

En introduisant dans sa molécule des auxochromes en position para par rapport au carbone central, elle fournit des matières colorantes jaunes plus ou moins foncées dont plusieurs sont

utilisées en thérapeutique. Extraite pour la première fois par GRAEBE et CARO, c'est EHRLICH qui, le premier, a reconnu les propriétés germicides des dérivés de l'acridine.

Parmi ces composés on emploie le jaune d'acridine, les flavines et leurs dérivés métalliques, la gonacrine, la flavizide, le rivanol, le brun d'acridine.

Chlorhydrate de 2-7-diméthyl-3-6-diamino-acridine
ou jaune d'acridine.

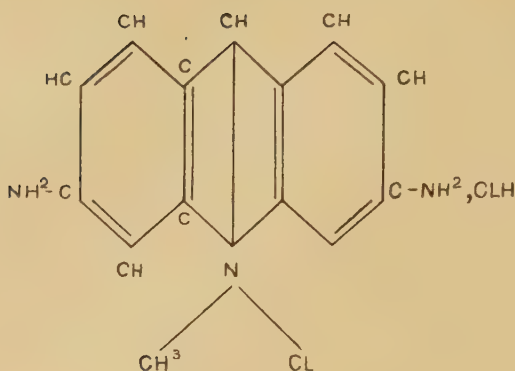


Le jaune d'acridine s'obtient en condensant le formol avec la métatolylène-diamine $\text{CH}_3\text{—C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2$ et en oxydant le leuco-dérivé ainsi formé au moyen du chlorure ferrique.

C'est une poudre jaune, soluble dans l'eau, douée de propriétés trypanocides et antiseptiques.

Chlorhydrate du chlorure de 3-6-diamino-10-méthylacridinium
ou trypaflavine ou acriflavine.

Ce composé découvert par BENDA, est le chlorhydrate du chlorométhylate de la 3-6-diamino-acridine. Cette base peut être obtenue par condensation à chaud de la métaphénylène-diamine $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$ avec l'acide formique ou l'acide oxalique en présence de glycérine et de chlorure de zinc.



C'est une poudre inodore, de saveur amère, de couleur brun rougeâtre, soluble dans l'eau (1 partie pour 5 parties) en donnant des solutions jaunes fluorescentes, légèrement acides, non altérées à l'ébullition; soluble dans l'alcool (1 p. pour 40 p.) et la glycérine (1 p. pour 4 p.), elle se dissout dans l'acide sulfurique concentré en donnant une coloration jaune faible et une intense fluorescence bleu vert. Sa solution dans l'acide chlorhydrique dilué se colore en violet par addition d'azotite de sodium. Ses solutions aqueuses sont stables en présence du sérum physiologique artificiel, mais précipitent par les solutions de sublimé, de phénol et d'hypochlorite.

On l'emploie en solution à 1/1000° pour le lavage des plaies infectées et pour injections urétrales dans la gonorrhée.

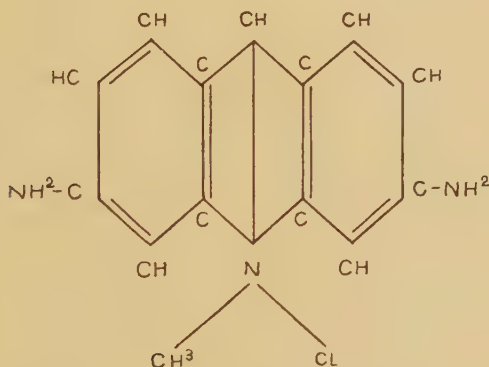
On l'utilise aussi en injections intraveineuses en solution à 1 p. 1.000.

Sulfate de 3-6-diamino-acridine ou proflavine ou sanoflavine.

Poudre inodore, brun rougeâtre, soluble dans l'eau à raison de 1 partie pour 140 parties. Elle donne des solutions aqueuses fluorescentes. Elle est soluble dans la glycérine (1 p. dans 10 p.) et dans l'alcool (1 p. dans 50 p.). Antiseptique moins actif que la trypaflavine, il est également moins toxique.

Chlorure de 3-6-diamino-10-méthylacridinium
ou 3-6-diamino-10-chlorométhyl-acridine ou gonacrine
ou enflavine, ou neutral trypaflavine ou acriflavine neutre.

Produit très voisin de la trypaflavine, sa formule développée est :



C'est une poudre brune, très soluble dans l'eau en donnant des solutions jaunes fluorescentes, neutres ou rouge Congo, soluble dans la glycérine, peu soluble dans l'alcool, à peine soluble dans l'éther, le chloroforme et les huiles.

Elle présente des réactions analogues à celles de la trypaflavine.

Séchée à 100° à poids constant, elle perd une molécule d'eau soit 6 à 8 p. 100 de son poids.

La gonacrine a l'inconvénient de tacher fortement les vêtements et le linge en jaune. Les taches fraîches s'éliminent par un simple savonnage, lorsqu'elles sont sèches on lave avec une solution diluée d'hypochlorite alcalin.

On la trouve dans le commerce en ampoules de 5 cm³ de la solution à 2 p. 100.

Dérivés alcoylés de la 3-6-dioxy-acridine.

Etudiés par R. GOLDSMIDT, auraient une action antimicrobienne bien plus élevée que les dérivés chlorés de la diamino-acridine.

Le plus actif de ces dérivés alcoylés semble être :

La *diméthoxy-3-6-méthyl-10-acridine* ou *synthésine*. — Ce dérivé exercerait une action antiseptique particulièrement marquée au niveau des plaies et des muqueuses vis-à-vis des bacilles diphtériques et tétaniques.

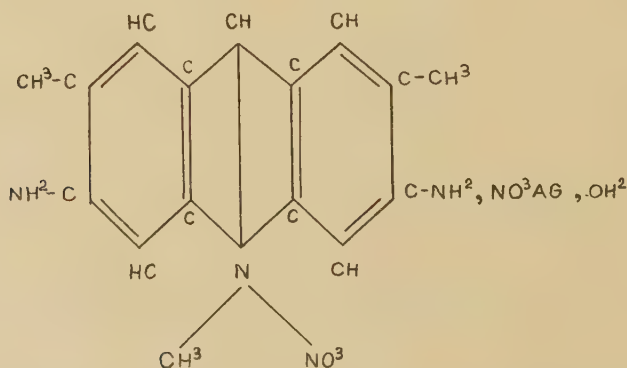
Les dérivés métalliques de la *diamino-acridine* sont obtenus en incorporant des noyaux métalliques à la molécule d'acridine : or, argent, cadmium.

L'argoflavine serait un des plus intéressants, d'après LESCHKE et BERLINER.

C'est un azotate double d'argent et de tryptaflavine, renfermant 21 p. 100 d'argent; soluble dans l'eau, il est utilisé dans le pansement des plaies.

Azotate double d'argent et du 2-7-diméthyl-3-6-diamino-10-méthylacridinium ou septacrol.

Le septacrol est une poudre rouge brun contenant 22,3 p. 100 d'argent soluble dans 200 parties d'eau en donnant une solution jaune à fluorescence verte, sensible à l'action de la lumière.

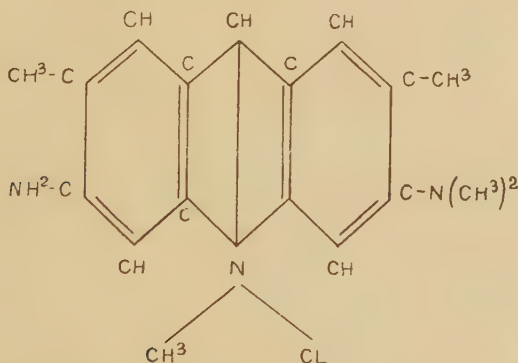


La solution aqueuse précipite par l'acide chlorhydrique et après séparation du chlorure d'argent par filtration, on obtient un liquide qui se colore en rouge framboise par addition d'azotite de sodium. Séché à 100° à poids constant, le produit perd environ 5 à 6 p. 100 de son poids.

C'est un bactéricide utilisé dans le pansement des plaies. On emploie des solutions titrant de 0 gr. 5 à 5 grammes p. 1.000. On l'emploie également en injections intramusculaires en solution à 1/200°. Egalement par voie veineuse à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 01 par jour dans les cas de maladies infectieuses.

Chlorure du 2-7-diméthyl-3-diméthylamino-6-amino-10-méthylacridinium ou flavizide.

La flavizide obtenue en chargeant la molécule de tryptaflavine d'un noyau métallique présenterait un pouvoir bactéricide cinq fois plus élevé que cette dernière tout en étant moins toxique.



Poudre rouge brun, de saveur amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool en donnant des solutions jaune rougeâtre avec fluorescence verte.

Les solutions moussent par agitation; à la concentration de 1/1.000° elles précipitent par le sel marin ainsi que par la soude: mais elles restent stables en présence de carbonate acide de sodium.

Bactéricide puissant vis-à-vis du staphylocoque et du bacille de la diphtérie, il aurait une action cinq à dix fois plus élevée que celle des tryptaflavines sur le bacille de Koch.

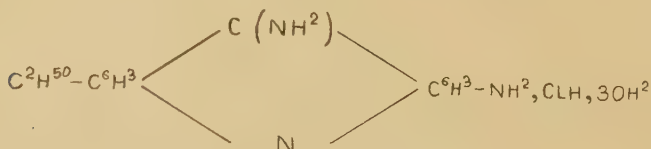
On l'utilise comme antiseptique et désinfectant dans le lavage des plaies, dans le traitement de l'eczéma et de la furonculose, dans celui de la diphtérie en solution à 1/5.000° et même à 1/100°.

Sous les noms de « brillant-phosphine » ou jaune d'acridinium on emploie comme succédanés des précédents, des chlorures ou des azotates du 2-7-diméthyl-3-6-diamino-10-méthyl-acridinium, et sous celui de « brillant-phosphine-imino », des chlorures ou des azotates du 2-7-diméthyl-3-6-diméthyldiamino-10-méthyl-acridinium.

Le produit désigné sous le nom de « phosphine » serait surtout constitué par un diazotate de chrysaniline ou 2-amino-9-phénylamine-acridine. Cette base est une matière colorante orange que l'on obtient comme produit accessoire de la fabrication de la rosaniline. Ses sels sont rouges et solubles dans l'eau en donnant des liqueurs jaunes fluorescentes. Préconisés comme succédanés de la quinine, ils possèdent en effet une action très toxique sur les protozoaires de la malaria.

Chlorhydrate de la 2-éthoxy-6-9-diamino-acridine ou rivanol.

Découvert par MORGENROTH, le rivanol est une poudre jaune clair, inodore, retenant trois molécules d'eau, soluble dans 260 parties d'eau et dans 280 parties d'alcool.



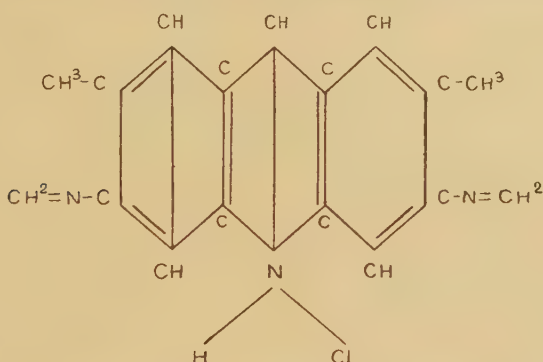
Ses solutions sont fluorescentes et neutres au tournesol. Sa solution aqueuse saturée, additionnée d'azotite de sodium et d'acide sulfurique dilué, donne une coloration rouge. L'iode y détermine une coloration bleu-vert.

C'est un des antiseptiques les plus énergiques. On l'emploie sous forme de solution neutre à 1/2.000^e ou 1/1.000^e additionnée de moins de 5 p. 1.000 de sel marin, dans le lavage des plaies infectées.

On utilise encore le lactate de la même base. Ce sel est plus soluble que le chlorhydrate : il se dissout en effet dans moins de 20 parties d'eau et dans 110 parties d'alcool.

**Le chlorhydrate du 2-7-diméthyl-3-6-méthylène-imino-acridine
ou rubacrine.**

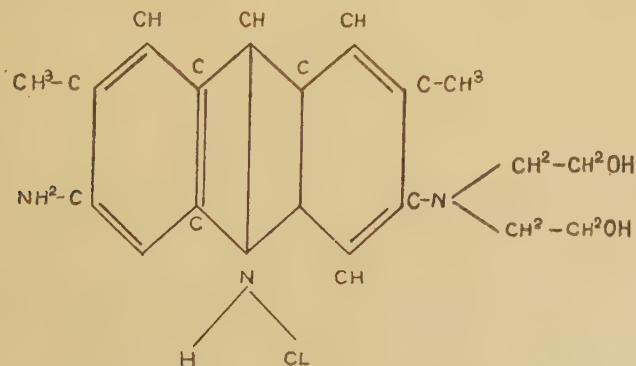
Découvert par E. CHARRON, sa formule développée est :



Bactéricide extrêmement puissant, ce sel est surtout employé en thérapeutique gynécologique.

**Le chlorhydrate du 2-7-diméthyl-3-diéthanol-6-amino-acridine
ou brunacrine ou brun d'acridine**

Egalement découvert par E. CHARRON en 1932, ce corps a pour formule :



Dernier en date, c'est ce corps que nous avons spécialement étudié au cours de notre expérimentation. Antiseptique puissant

doué de propriétés bactéricides intenses, nous verrons les nombreuses applications thérapeutiques où nous avons eu recours à lui.

Pour clore ce chapitre d'étude chimique, rappelons que Maurice RENAUD a étudié et préconisé *un complexe savonneux d'acridine* qui, cinq fois moins toxique que l'acridine en solution simple, conserverait une action bactéricide énergique. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE ayant soumis la trypaflavine à l'action des rayons ultra-violets a expérimenté cette trypaflavine irradiée. Elle posséderait un pouvoir antiseptique bien plus élevé *in vitro* et *in vivo* que la trypaflavine ordinaire.

POUVOIR BACTÉRICIDE « IN VITRO »

En 1912, EHRLICH et BENDA sont les premiers à préconiser l'emploi des sels d'acridine en thérapeutique et les utilisent comme trypanocides.

En 1913, de nombreux travaux sont effectués mettant en évidence les propriétés bactéricides énergiques de ces composés.

Partageant ces propriétés avec d'autres matières colorantes telles que les dérivés du triphényl-méthane ou de l'isocyanine, les composés d'acridine se classent parmi les plus actifs. Surtout ils présentent l'avantage, sur la plupart des antiseptiques usuels, de ne pas voir leur activité diminuer en présence de sérum ou de pus et d'une façon générale en présence de toute matière protéique.

Les travaux de BROWNING l'amènent à reconnaître que le pouvoir bactéricide de ces corps est au contraire renforcé par la présence de sérum.

Des travaux ultérieurs confirment ces résultats.

En 1918, DAVIS et HARREL publient les résultats de leurs expériences sur près de deux cents composés chimiques presque tous colorants.

Ces expériences leur permettent de conclure que l'acriflavine est, en solution diluée, le composé le plus actif.

En présence du staphylocoque doré, elle se montre vingt fois plus active que le sublimé, huit cents fois plus que l'acide phénique.

En présence du gonocoque, elle est *in vitro* six cents fois plus puissante que le protargol.

Or, avec des solutions beaucoup plus concentrées que celles que l'on emploie en pratique, la phagocytose n'est en rien entravée.

D'après ELLINGER, la trypaflavine donne avec l'eau peptonée un trouble qui ne se produit pas en présence d'une quantité suffisante de sérum, ce qui expliquerait l'accroissement du pouvoir bactéricide de la solution.

Au contraire, la plupart des autres substances anti-microbiennes, en particulier avec les dérivés de la quinine, s'affaiblissent en se liant au sérum.

NEUFELD, SCHIEMANN et BAUMGARTEN utilisant la trypaflavine reconnaissent qu'en milieu sérique, la plupart des bactéries sont détruites avec des dilutions plus faibles qu'en l'absence de sérum.

Les diverses bactéries sont détruites en présence des dilutions suivantes en 24 heures :

Gonocoque et méningocoque : 1 p. 300.000 à 1 p. 30.000.000;

Bacille du choléra des poules : 1 p. 800.000 à 1 p. 2.000.000;

Pneumocoque et streptocoque : 1 p. 200.000;

Mélitensis	{	1 p. 100.000 à 1 p. 300.000;
Loeffler		
Shiga		
Staphylocoque		

Peste : 1 p. 30.000 à 1 p. 40.000;

Eberth	{	seulement par solutions d'un titre supérieur à 1 p. 15.000.
Para		
Colibacilles		

Maurice RENAUD a constaté que les solutions de gonacrine restent fortement antiseptiques à des dilutions de 1 p. 15.000.000.

En 1918, MM. REUILLY et COSTE démontrent également la puissance de la gonacrine contre le méningocoque.

Un ensemencement de méningocoques sur gélose ascite reste stérile si ce milieu contient de la gonacrine à la concentration de 1/20.000°.

Cette action est uniquement empêchante.

Les germes repiqués sur gélose ascite dépourvue de gonacrine prolifèrent à nouveau.

Maintenant, si employant une technique identique dans un même milieu albumineux, nous recherchons quel doit être le taux minimum de la solution pour empêcher la culture de gonocoques, nous voyons que l'action empêchante cesse :

Avec le protéinate d'argent à partir de 1/500°;

Avec la tryptaflavine à partir de 1 p. 300.000;

Avec la brunacrine à *partir de* 1 p. 430.000;

C'est souligner la particulière activité de ce dernier composé.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Les auteurs allemands établirent, à la suite de BOHLAND, que la dose cliniquement utile de tryptaflavine était au maximum de un centigramme par kilogramme de poids corporel et que la dose toxique était dix fois supérieure, soit dix centigrammes.

BROWNING et COHEN déclarent que la marge de sécurité est plus grande. Ils avaient injecté à des souris jusqu'à trente centigrammes par kilogramme de poids corporel sans noter d'accident.

Au contraire, des recherches récentes, notamment celles de LIENGME, établissent que le rapport de la dose usuelle à la dose toxique est bien plus faible et doit être ramené à un quart et même à un tiers.

Ses expériences lui ont montré que la dose maxima n'est que de 0 gr. 02 chez le cobaye et 0 gr. 04 chez le chat.

MM. LEVRAT et BADINANT ont réalisé l'intoxication expérimentale du lapin par la tryptaflavine. Chez la plupart de leurs animaux, ils n'ont fait qu'une injection isolée de tryptaflavine. Seuls ceux qui n'ont reçu qu'une injection isolée de 0 gr. 01 par kilo ont survécu.

Ceux qui ont reçu une dose supérieure sont morts :

— en moins de sept jours avec une dose de 0 gr. 02.

— en moins de quatre jours avec une dose de 0 gr. 03.

Chez tous, ils ont constaté l'existence d'une azotémie dont le degré était proportionnel à la gravité de l'intoxication.

Dans les cas bénins, elle s'élève à un taux de 1 gr. 50 à 2 grammes en quatre à six jours pour redescendre à la normale au dixième jour.

Dans les cas mortels, elle monte progressivement et atteint alors des chiffres variant entre 4 grammes et 6 gr. 20.

Cette azotémie s'accompagne d'albuminurie, par contre l'élimination uréique reste sensiblement normale.

D'après ces auteurs, l'azotémie relèverait en grande partie de lésions rénales vérifiées par l'examen histologique, mais il y aurait en outre hyperproduction d'urée dans l'organisme en rapport, semble-t-il, avec des lésions des muscles sur lesquels se fixe électivement la trypaflavine.

MM. Ch. RICHET fils et COUDER pratiquant des expériences identiques sur le lapin et la souris distinguent :

- une dose mortelle immédiate.
- une dose mortelle tardive, urémigène.

Dose variable avec les échantillons de produits utilisés, mais également variable avec l'état antérieur du rein des animaux utilisés.

MM. LEUTORT, F. MOREHM et OLLIER expérimentant sur des lapins constatent :

— que la dose de 5 centigrammes de rivanol par kilo a déterminé régulièrement la mort par choc des cinq lapins mis en expérience.

— que la dose de 4 centigrammes de rivanol par kilo a déterminé six décès immédiats sur trente-neuf injections pratiquées.

— que la dose de 3 centigrammes de rivanol par kilo a déterminé cinq chocs mortels sur quatre-vingt-dix-sept injections pratiquées.

Dans un seul cas, ils ont observé un choc pour injection de 2 centigrammes par kilo.

Reprenant ces expériences, mais en se servant cette fois de trypaflavine, ils constatent que, à dose égale, les accidents mortels immédiats sont plus fréquents avec la trypaflavine qu'avec le rivanol.

En effet, ils constatent :

— que la dose de 4 centigrammes de trypaflavine par kilo de poids corporel est toujours mortelle;

— que la dose de 3 centigrammes détermine cinq fois la mort sur seize injections;

— que la dose de 2 centigrammes détermine trois fois la mort sur vingt-cinq injections.

Si les accidents de choc immédiat sont plus fréquents avec la trypaflavine qu'avec le rivanol, les accidents toxiques secondaires sont également plus souvent observés avec le premier produit qu'avec le second.

Les mêmes auteurs constatent que ces deux sels d'acridine déterminent des lésions rénales; mais alors que la trypaflavine occasionne des lésions rénales constantes et graves, entraînant fatalement la mort pour une injection unique de 3 centigrammes par kilo de poids corporel; le rivanol, à la même dose, ne détermine que des lésions inconstantes et qui n'ont jamais entraîné directement la mort de l'animal.

C'est ainsi qu'après une injection isolée de 4 centigrammes de rivanol, ils ont observé chez deux lapins l'existence d'albuminurie et une azotémie de 2 gr. 50, mais celle-ci fut transitoire et le taux revint à la normale en quelques semaines.

Envisageons maintenant un autre composé d'acridine, la brunacrine ou progone. Sans reproduire les trois graphiques présentés par S. LURIÉ dans sa thèse sur ce produit, nous mentionnons les résultats des expériences pratiquées par E. CHARRON, et nous voyons que ce dernier composé d'acridine est beaucoup moins toxique.

Administré par voie endoveineuse aux doses de 2, 3, 4 et 5 centigrammes par kilo de lapin, il ne détermine aucun accident immédiat ou tardif.

— à la dose de 6 centigrammes par kilo : un choc léger sur quinze injections.

— à la dose de 7 centigrammes : un choc mortel et trois légers sur quinze injections.

— à la dose de 8 centigrammes : trois chocs mortels sur quinze injections.

— à la dose de 9 centigrammes : onze chocs mortels sur quinze injections.

Enfin, l'injection unique de progone à la dose de 5 centigrammes par kilo de lapin n'est suivie d'aucun signe d'atteinte rénale et l'examen histologique des pièces, après autopsie, est toujours resté négatif.

Or, si entre deux produits chimiothérapiques la dose cliniquement utile est sensiblement égale, l'on conçoit l'avantage de celui qui présente une toxicité plus faible. Autrement dit, le produit dont le rapport $\frac{DU}{DT}$ est le plus faible doit être préféré par le clinicien.

Si l'on sait que la tryptaflavine présente un rapport $\frac{DU}{DT} = 1/3$ et que le coefficient de toxicité de la brunacrine $= 1/10^6$, l'on comprendra la raison qui, au cours de nos observations, nous fit employer le second.

MODIFICATIONS HUMORALES QU'ENTRAÎNENT LES INJECTIONS ACRIDINIQUES

De nombreux travaux ont été effectués tendant à relater les modifications sanguines qui surviennent après les injections de sel d'acridine.

D'après M. DRUDIN (thèse 1927), une diminution notable du nombre des hématuries serait constatée peu de temps après l'injection.

Alors que BOHLAND signalait qu'après l'injection il avait noté une forte augmentation du nombre des leucocytes, STÉPHAN signale l'absence de modification du nombre des leucocytes, mais par contre une augmentation notable des mononucléaires.

Ce dernier auteur pense qu'à l'état normal le fait d'injecter de la trypaflavine ne produit aucune modification spéciale du système réticulo-endothélial. Par contre, en cas d'infection, alors que ce système réticulo-endothélial est attaqué par les toxines microbiennes et que son activité fonctionnelle se trouve affaiblie, l'injection de trypaflavine serait alors efficace et relèverait son activité.

DONATH et PERLSTEIN ont également observé des poussées de monocytose.

En opérant sur le lapin, LUGANO a surtout noté de la polynucléose.

Il semble donc que l'introduction des sels d'acridine dans l'organisme détermine d'importantes modifications humorales.

Se basant sur ces faits, de nombreux auteurs après BOHLAND, STÉPHAN, DONATH et PERLSTEIN estiment que ces modifications sanguines sont les témoins du mode d'action principal des sels d'acridine.

En effet, contrairement à certains agents chimiothérapiques, il ne semble pas que l'emploi des sels d'acridine ait pour but la production de choc. Ce dernier, lorsqu'il se produit, n'est qu'un accident au cours de la médication, il n'active en rien les effets thérapeutiques et doit être évité.

Quant à l'action bactéricide, si elle joue un rôle important comme le prouvent les recherches de laboratoire, elle apparaît également comme insuffisante.

Nous avons vu précédemment que pour être efficace, un taux minimum de dilution des produits était nécessaire, soit pour empêcher une culture microbienne de pousser, soit pour détruire les bactéries. Or, malgré le pouvoir antiseptique très grand des sels d'acridine, si l'on songe au taux de dilution qu'ils atteignent dans l'organisme et avec quelle rapidité ils s'éliminent, il faut bien admettre que leur pouvoir bactéricide n'est qu'un des facteurs de leur mode d'action.

C'est alors qu'intervient la propriété qu'ils ont d'agir sur le système réticulo-endothélial.

Or, ce système est actuellement considéré comme le siège de la défense de l'organisme contre les infections. C'est à son niveau que se formeraient les anticorps.

Vient-on à agir sur lui au moyen d'agents chimiothérapiques, on peut soit annihiler son action (carmin, lithiné, encre de Chine), soit en augmenter le pouvoir (sels d'acridine).

Les travaux de KRITCHEWSKY l'ont amené à considérer que ce système réticulo-endothélial possède deux fonctions distinctes :

— une fonction immunisante consistant surtout dans l'élaboration des anticorps, fonction absolument spontanée, nécessitant l'intégrité de ce système, mais d'action tardive.

— une fonction chimio-activante immédiate augmentant le pouvoir bactéricide des médications employées.

Ces deux fonctions se complèteraient.

Le mode d'action des sels d'acridine s'expliquerait donc, car :

- 1° Ils favorisent le mécanisme du système réticulo-endothélial.
- 2° Ils renforcent l'action des médications dites biologiques.

Se basant sur ces déductions, M. MARCHAL a préconisé l'association de l'acridinothérapie et de la vaccinothérapie qui stimulent différemment les moyens de défense du système réticulo-endothélial.

D'après des considérations analogues, M. FONTANEL-GONELL a réalisé la synergie thérapeutique en associant l'acridinothérapie à l'autohémothérapie.

ÉLIMINATION

Les sels d'acridine injectés par voie intraveineuse pénètrent dans les tissus et s'éliminent peu à peu par la bile et les urines qui deviennent fluorescentes. Cette fluorescence permet de suivre aisément la marche de l'élimination. Celle-ci ne se fait pas d'une façon progressive. D'après M. LEMOINE, il y aurait d'abord décharge massive du produit, environ 6/10^e de la dose injectée seraient éliminés pendant les deux heures qui suivent l'administration de trypaflavine.

Ensuite, elle diminue progressivement d'intensité pour cesser de la trente-sixième à la quarante-huitième heure.

Ce temps d'élimination serait écourté en ce qui concerne la brunacrine, elle serait complète de la douzième à la trente-sixième heure (LURIÉ, thèse 1934).

Il est à noter d'ailleurs que cette vitesse d'élimination est en rapport direct avec l'état rénal, elle serait fortement retardée en cas d'insuffisance rénale.

Au contraire, l'élimination du jaune d'acridine serait prolongée. C'est ainsi qu'après une dose unique de 0,20 de jaune d'acridine les urines restent colorées pendant trois jours; après plusieurs doses, jusqu'à trois semaines (LECLERCQ, thèse 1935).

L'élimination se fait également par le lait. PANISSET a suivi l'élimination de la gonacrine par le lait (chez la vache) et il a noté aussi le temps de coloration des tissus musculaires.

L'étude des modifications de la fluorescence du sérum montre qu'elles sont parallèles à celles des urines. On constate que son taux s'abaisse très rapidement après l'injection.

Un quart d'heure après celle-ci, MM. NEUFELD et SCHIERMANN n'auraient plus trouvé dans le sérum que 1 p. 120 de la dose administrée. Mais l'imprégnation des tissus persiste fort long-

temps ainsi que le prouve la coloration jaunâtre des téguments et des muqueuses qui peut durer plusieurs jours.

On retrouve également la tryptaflavine au niveau du foie, des reins, des muscles et même en petite quantité dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien.

Il se produit une accumulation si des doses fortes sont trop souvent répétées. TOBBY prouva, sur des lapins, que des injections répétées provoquaient des phénomènes d'intolérance.

Aussi conçoit-on l'intérêt qu'il y a d'utiliser un produit d'élimination rapide, ne donnant lieu à aucune accumulation permettant des doses répétées sans provoquer des phénomènes d'intolérance.

De tous les sels d'acridine jusqu'ici utilisés en thérapeutique, il semble que la brunacrine réalise au mieux ces conditions. Etant rapidement éliminé par le rein, ne subissant aucune modification de sa composition chimique, ce produit nous a permis des injections rapprochées et prolongées sans observer le moindre incident.

Enfin, signalons que le brun d'acridine ne donne aucune coloration des muqueuses et des téguments.

ACCIDENTS DE L'ACRIDINOTHÉRAPIE

Nous avons déjà vu, lors de l'introduction, qu'au début de l'acridinothérapie les auteurs français et étrangers insistaient sur la parfaite maniabilité des composés d'acridine, l'absence d'accidents, la tolérance parfaite de l'organisme à ces produits.

MARK et OLESKER relatent le cas d'un malade qui reçut, par erreur, 2 grammes de tryptaflavine en injection et chez lequel ils ne constatèrent que des vomissements et une coloration jaune intense des téguments, sans présence de pigments biliaires dans les urines.

Cependant les traitements par les sels d'acridine se multipliant sur une grande échelle, de nombreuses publications parurent relatant des accidents, parfois très graves, survenus au cours de l'acridinothérapie.

Ces accidents peuvent être de nature très diverses.

Tantôt il s'agit de manifestations purement locales, rarement sérieuses, mais nécessitant néanmoins une interruption du traitement.

Ces accidents locaux relèvent de la causticité des produits employés. C'est ainsi qu'avec la plupart des composés d'acridine peuvent se voir des réactions pseudophlegmoneuses, soit des escarres parfois profondes, difficiles à traiter et lentes à se cicatrifier. D'où la nécessité de faire des injections strictement intraveineuses. Dans certains cas, on est obligé de cesser les injections intraveineuses, car la veine complètement oblitérée est transformée en un cordon fibreux faisant obstacle au passage du produit. C'est qu'en effet le pouvoir sclérosant des sels d'acridine est important; pouvoir sclérosant qui est en rapport avec leur causticité.

Beaucoup plus sérieux sont les accidents d'ordre général. Ils sont variés et nous envisagerons successivement :

- le choc acridinique;
- les accidents actiniques;
- les accidents biotropiques;
- les accidents toxiques proprement dits.

Le choc acridinique.

Il est des sujets intolérants en déséquilibre vago-sympathique, chez qui l'injection est suivie d'une sensation d'amertume dans la bouche, avec chaleur rétrosternale, constriction de la gorge et rougeur de la face. Dans certains cas, cette crise est suivie de nausées, parfois même de vomissements. Ces manifestations peuvent se voir avec des doses minimales, 0 gr. 10.

Avec des doses plus importantes, on peut assister à une crise de palpitations avec vertiges, accélération du pouls à 100, la rougeur de la face fait bientôt place à une pâleur intense.

Il semble que ces accidents puissent être évités en pratiquant les injections à jeun, en utilisant des solutions diluées à 1 p. 100 (ou même à 1 p. 200), en poussant lentement l'injection, ou mieux en employant la brunacrine.

Les accidents actiniques.

Encore appelés coups de soleil acridiniques, ces accidents désignent l'apparition de coups de soleil survenant chez des sujets soumis à l'acridinothérapie et qui se sont exposés aux radiations solaires.

Certains auteurs, notamment JAUSION, pensent que la réaction actinique est un témoin constant et nécessaire de l'action de l'acridine et estiment que les sujets présentant ces réactions au maximum sont ceux qui tirent du traitement le plus grand bénéfice.

A l'appui de cette hypothèse, JAUSION fournit des arguments séduisants.

Quelques auteurs sont allés encore plus loin dans cet ordre d'idée, en associant à la thérapeutique acridinique, des photosensibilisateurs afin d'intensifier la réaction actinique. Cependant, il ne semble guère qu'ils aient obtenu des résultats meilleurs à ceux observés avec la thérapeutique habituelle.

Avec la brunacrine, LURIÉ, dans sa thèse, dit avoir pratiqué des injections nombreuses à des sujets qui, à dessein, s'exposaient aux rayons solaires sans jamais constater de phénomènes ressemblant au coup de soleil acridinique.

Nous-même, employant le même produit chez de nombreux malades, n'avons pas vu de réaction actinique bien que cette thérapeutique nous ait donné d'excellents résultats.

Accidents de nature biotropique.

Jamais observés avec le brun d'acridine, ces accidents seraient survenus à la suite d'injections de gonacrine. Certains dérivés acridiniques peuvent en effet donner lieu à l'exaltation de virus latents. C'est le biotropisme décrit par M. MILIAN.

Des publications récentes relatent l'apparition de rougeoles, de rubéoles, d'oreillons, de scarlatines, de zonas après tentative de traitement acridinique, et il semble bien qu'il ne s'agit pas de coexistence pure et simple.

Accidents toxiques proprement dits.

Alors que MM. LEMOINE et LECHERTIER insistent sur l'innocuité de l'acridine, M. LEMIERRE, dès 1925, signale la toxicité du produit. Il aurait observé, avec des doses relativement élevées, des phénomènes d'intolérance digestive avec inappétence, état saburral, nausées et vomissements.

Ces dernières années, de nombreuses observations ont attiré l'attention sur l'action toxique des dérivés acridiniques pour les cellules hépatiques et rénales; M. GORCE a, le premier, signalé l'existence d'ictères francs acridiniques.

M. JAUSION en rapporte trois cas, mais il pose à ce propos le problème de leur nature. Peut-être s'agirait-il de phénomènes

d'ordre biotropique ? MM. R. BÉNARD et TASSIN observent un ictere grave terminé en trois jours par la mort chez un sujet de 33 ans atteint d'une septicémie à streptocoques viridans, chez qui ils avaient fait une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine diluée à 1 p. 100.

Particulièrement nombreuses sont les publications sur la toxicité des composés d'acridine pour la cellule rénale et sur leur pouvoir urémigène. MM. Ch. RICHET et R. COUDER ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux deux observations se rapportant à cette question.

Le premier cas concerne une femme de 30 ans qui présentait une bronchite aiguë d'allure banale et qui reçut six injections quotidiennes de 0 gr. 20 de trypaflavine à 1 p. 100.

Bientôt apparaissent des phénomènes d'urémie aiguë avec albuminurie massive et une azotémie de 4 grammes.

La guérison survient d'ailleurs par la suite sans séquelle.

La deuxième observation concerne une femme de 48 ans présentant une septicémie à staphylocoques prouvée par l'hémoculture et se révélant cliniquement par l'existence d'arthralgies modérées et de nodosités sous-cutanées douloureuses à la pression.

La température était à 39°, l'état général en apparence satisfaisant.

Après une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine la malade fait un érythème solaire de la face et de l'avant-bras droit, puis une néphrite suraiguë avec grosse oligurie, albuminurie à 0 gr. 50 et une azotémie à 2 gr. 85. Quatre jours après l'injection, l'azotémie atteint 4 gr. 85.

Dix jours après l'unique injection de trypaflavine, la malade succombe.

Les auteurs concluent que cette néphrite est vraisemblablement en rapport avec l'injection de trypaflavine.

Ils insistent sur la nécessité de surveiller l'azotémie et la fonction rénale au cours du traitement trypaflavinique.

En effet, d'après eux, il existerait une urémie aiguë trypaflavinique caractérisée par :

- des troubles digestifs avec vomissements et diarrhée;
- des troubles nerveux avec céphalée, agitation et délire;
- des signes urinaires consistant en une oligurie intense pouvant aller jusqu'à l'anurie et une forte albuminurie;
- l'urée sanguine pourrait dépasser le taux de 4 grammes.

A la suite de cette communication, MM. BRULÉ et LENÈGRE rapportent également deux cas d'azotémie élevée, après traitement trypaflavinique chez deux typhiques soignés par eux avec ce médicament. Dans les deux cas, l'évolution fut rapidement mortelle.

Le premier malade, âgé de 15 ans, reçut, en quinze jours, quatre injections de trypaflavine de 0 gr. 20. Quelques jours après, il présente une azotémie à 3 gr. 06 et meurt en quelques jours dans le coma.

Le deuxième malade atteint d'une typhoïde très grave, avec état cachectique, succombe après le même traitement, mais son cas est évidemment moins démonstratif.

D'après ces auteurs, il est possible que ce soit la trypaflavine qui ait déterminé ces azotémies. Ils rappellent cependant, comme l'ont publié MM. LEMIERRE et CATTAN, que la fièvre typhoïde peut, en dehors de tout traitement trypaflavinique, se compliquer de néphrites azotémiques. Celles-ci se produisant sans oligurie ni albuminurie ne peuvent être décelées que par le dosage systématique de l'urée sanguine.

Aussi insistent-ils également sur le fait qu'avant d'entreprendre un traitement acridinique, il est indispensable de vérifier la fonction rénale afin d'éviter des accidents graves.

M. ACHITOW, en mars 1931, publie dans le *Progrès Médical*, l'observation d'un malade qui, à la suite d'une furonculose traitée par les vaccins, présente un état infectieux très grave. Pratiquée à deux reprises, l'hémoculture reste négative. Pendant trois jours, il reçoit une injection quotidienne de 0 gr. 10 de trypaflavine à 2 p. 100. Les trois jours suivants, une injection quotidienne de 0 gr. 20. A la suite de la dernière injection, il présente des vomissements incessants.

Le dosage d'urée montre un taux de 1 gr. 04. Cependant l'état général s'améliore et seize jours après, l'urée sanguine était descendue à 0 gr. 45.

Revu six mois après, le malade est complètement guéri et le taux d'urée est de 0 gr. 28.

Sans prolonger cette énumération, nous voyons donc que chez des sujets âgés, ou présentant des lésions hépatiques ou rénales, l'emploi des composés d'acridine provoque des accidents graves, parfois mortels.

Aussi, tous les auteurs insistent-ils sur la nécessité de faire le bilan complet des fonctions rénales et hépatiques avant tout début de traitement. Il y a contre-indication absolue à l'acridinothérapie en cas de résultats défavorables.

C'est faute de ces précautions que de nombreux désastres sont survenus au cours de l'emploi des composés d'acridine.

Mais, nous avons également vu qu'il existe des sujets d'âge peu avancé, exempts de tare hépatique ou rénale, chez qui l'acridinothérapie était mal tolérée ou déclenchait même parfois des accidents toxiques graves. Ces cas d'intolérance ont été assez nombreux pour que certains cliniciens abandonnent l'emploi de l'acridine.

Cependant, si nous reprenons les observations publiées sur les accidents acridiniques, nous voyons qu'ils ne sont survenus qu'avec la gonacrine, la tryptaflavine ou le jaune d'acridine.

Or, la brunacrine, employée depuis 1932 dans de nombreuses infections, n'a jamais provoqué d'accidents. Ce qui ne fait que confirmer les expériences de laboratoire qui, nous l'avons vu précédemment, montraient que la brunacrine était, de tous les composés d'acridine, le moins toxique, puisque des doses massives ne provoquaient chez le lapin aucune lésion, soit de la cellule hépatique, soit de la cellule rénale. LURIÉ rappelle, dans sa thèse, qu'utilisant des doses très rapprochées de cinq à six injections de 10 centimètres cubes de la solution à 5 p. 1.000 par semaine, administrées parfois en séries fort prolongées, il n'a jamais observé le moindre incident sur plus de cent cinquante injections de progone en injections intraveineuses. Le Docteur

COLLIAC n'a jamais observé de choc ni de réactions dignes d'être notés.

Nous-même, utilisant le même produit à des doses parfois élevées, en injections répétées, n'avons eu à déplorer des accidents toxiques d'aucune sorte.

En outre, il est dépourvu de causticité, et une même veine peut supporter de nombreuses injections de brunacrine sans présenter la moindre tendance à la sclérose. Quelques gouttes de la solution courante à 5 p. 1.000 de ce produit injectées dans le derme ne provoquent qu'une réaction locale légère, consistant en un petit nodule rouge et infiltré, qui guérit sans escarre.

UTILISATION DES COLORANTS D'ACRIDINE EN THÉRAPEUTIQUE

1° Leur emploi en médecine générale.

En 1919 paraît un mémoire de K. BOHLAND, sur le traitement des maladies infectieuses par les injections intraveineuses de trypaflavine. Des cas de grippe, de pneumonie, de rhumatisme articulaire aigu, de septicémie puerpérale, de pyélonéphrite aiguë auraient été traités avec succès par cette méthode.

De nouveaux succès sont remportés par SALWENN, WILLISCH, LESCHKE, au cours de septicémies puerpérales.

Par la même médication, LESCHKE, MARK et OLESKER traitent de nombreux cas d'endocardite.

En France paraissent bientôt de nombreuses observations sur l'emploi de la trypaflavine au cours des septicémies.

Au cours des septicémies.

Septicémies à streptocoques. — En 1925, à la Société Médicale des Hôpitaux, M. LAUBRY rapporte l'observation d'une malade atteinte de streptococcémie puerpérale guérie après deux injections de trypaflavine. Par contre, le même auteur signale l'échec de la même thérapeutique au cours d'endocardites malignes avec hémoculture positive au streptocoque.

En 1925, M. LEMIERRE guérit, par cinq injections de 0 gr. 50 de trypaflavine, une streptococcémie d'origine génitale compliquée d'une arthrite séropurulente du genou droit.

Le traitement est resté sans effet au cours de cinq cas d'endocardite lente avec streptocoques dans le sang, retrouvés par l'hémoculture à divers examens.

En 1930, A. LÉRI rapporte à la Société Médicale des Hôpitaux, la guérison obtenue par quatre injections de 0 gr. 40 de gonacrine chez une femme atteinte d'une septicémie à streptocoques consécutive à un avortement provoqué.

MM. LEREBoullet et Gournay rapportent à la même Société, un cas de guérison d'une septicémie à streptocoques hémolytiques obtenue par sept injections de gonacrine.

Dans le *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, M. MARCHAL publie deux observations intéressantes :

La première est celle d'un malade présentant, à la suite d'une angine, un syndrome infectieux marqué, avec présence à l'hémoculture de streptocoques hémolytiques.

Pendant deux semaines, l'auteur institue un traitement mixte de septicémie et d'auto-vaccin. Puis, continuant la vaccinothérapie, huit injections de 0 gr. 10 de gonacrine sont pratiquées. La guérison définitive survient à la suite de cette dernière thérapeutique.

La deuxième observation concerne une jeune femme qui, à la suite d'une cystite aiguë polymicrobienne, fait un syndrome septicémique avec présence, dans le sang, de streptocoques et de staphylocoques.

Après huit injections de 0 gr. 10 de gonacrine et de pyo-vaclydrin, la défervescence est obtenue.

WILLISCH rapporte vingt cas de septicémies puerpérales, tous traités avec succès par l'acridinothérapie.

M. LECHERTIER, dans sa thèse, présente neuf observations personnelles dont six guérisons et trois insuccès. Ces trois derniers cas étaient des septicémies avec hémoculture révélant la présence de streptocoques hémolytiques dans le sang.

On voit donc que l'acridinothérapie donne, au cours des streptococcies, principalement au cours des septicémies puerpérales des succès qui justifient son emploi.

Par contre, tous les auteurs, malgré les observations de MARK et OLESKER, signalent l'échec de cette thérapeutique au cours des endocardites aiguës malignes ainsi qu'au cours de la maladie d'Osler.

Septicémies à staphylocoques. — Comme le signale WECHSLER dans sa thèse, il n'existe pas de publication relatant de cas de guérison obtenue par l'acridinothérapie au cours de staphylococcémie pure signée par l'hémoculture.

Rappelons, cependant, l'observation présentée par M. LEMIERRE en 1925, d'une malade qui, à la suite d'une furonculose rebelle, présenta un état général alarmant avec température élevée, gros amaigrissement, souffle systolique de la base et congestion pulmonaire double. De toute la thérapeutique anti-infectieuse employée, seule la trypaflavine amena la guérison. Malgré que plusieurs hémocultures se soient montrées négatives il semble bien qu'il s'agissait de staphylococcémie.

Gonococcémies. — M. LEMIERRE, dans l'ouvrage qu'il publie, en 1925, sur les résultats qu'il obtient dans les infections graves, par l'emploi de la trypaflavine, rapporte le cas d'un malade atteint d'infection gonococcique avec arthrite du poignet droit, dont la guérison fut obtenue par l'acridinothérapie. L'hémoculture avait révélé la présence de gonocoques dans le sang.

Septicémies à bacilles de Friedlander. — En 1927, MM. RIBAUDEAU-DUMAS et CHABRUN ont observé la rapide amélioration d'une septicémie à pneumo-bacilles de Friedlander et à staphylocoques dorés après trois injections de 0 gr. 20 de trypaflavine.

En 1930, MM. ABRAMI et WORMS, à la Société Médicale des Hôpitaux, rapportent l'observation d'un jeune homme présentant une septicémie à pneumobacilles, prouvée par l'hémoculture, chez qui, après onze jours de température élevée, on fait une injection de 0 gr. 40 de trypaflavine en solution à 1 p. 100. A la suite de cette injection, la température tombe brusquement de 40° à 37° et se maintient à la normale. La brusquerie de cette défervescence est très intéressante, car dans toutes les observations de pneumobacillémies terminées par la guérison, on n'a jamais relevé de défervescence brusque.

Septicémies à méningocoques. — En 1926, FRIEDMANN et DELCHER, en Allemagne, publient l'observation d'une malade de 53 ans atteinte d'un état infectieux marqué s'accompagnant d'herpès labial, d'éruptions, de fièvre intermittente, sans signe d'irritation méningée. L'hémoculture est positive au méningo-

coque. Après deux mois d'évolution où l'état de la malade reste stationnaire, la guérison survient à la suite de deux injections de trypaflavine de 0 gr. 30 et 0 gr. 50.

— En 1928, M. F. COSTES publie deux observations de méningococcémies guéries, la première, à la suite de dix-sept injections quotidiennes de 0 gr. 10 de gonacrine; la seconde, après onze injections de 0 gr. 10 de trypaflavine.

— La même année, MM. DARRÉ, ALBOT-FERNET et LAFAILLE publient également deux cas de septicémie à méningocoques B guéris par l'acridinothérapie.

— En 1929, MM. VEILLON, René MARTIN et ROUX, en employant le jaune d'acridine, guérissent par quatre injections de 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 20 et 0 gr. 20 de ce produit, une septicémie à méningocoques B.

— M. Jean PRIET, dans sa thèse, rapporte l'observation communiquée par M. BOCAGE, d'une septicémie à méningocoque A guérie à la suite de cinq injections de trypaflavine.

Septicémie éberthienne. — M. LEMIERRE, en 1925, dans un ouvrage, rapporte l'observation d'un jeune homme qui, au troisième septénaire d'une fièvre typhoïde, présente un état général tellement alarmant, qu'on désespère de le sauver. Cependant, une injection de 0 gr. 25 de trypaflavine, faite uniquement dans le but de satisfaire l'entourage, entraîne une amélioration inespérée. Le sujet entre en convalescence à la suite d'une deuxième injection. La guérison est survenue sans complication.

— MM. BRULÉ et LENÈGRE signalent, en 1930, qu'ils ont recours fréquemment à la trypaflavine dans la thérapeutique de la fièvre typhoïde et qu'ils obtiennent des résultats fort intéressants.

Ils signalent l'intérêt de ce traitement au cours des rechutes qui, lorsqu'elles surviennent, sont alors bénignes et écourtées.

Mélitococcies. — Après qu'IZAR, en 1927, eu rapporté les heureux effets de la trypaflavine dans le traitement de la fièvre de Malte, de nombreuses observations sont publiées en France justifiant cette thérapeutique.

— En 1928, MM. DARRÉ et LAFAILLE rapportent l'observation d'une fièvre de Malte prouvée par l'hémoculture et l'intradermo-réaction positive à la mélitine et guérie par sept injections de trypaflavine.

— En 1929, M. FONTANEL-GONELL, par la gonacrine à doses progressives et par l'autohémothérapie, guérit un autre cas.

— En 1930, M. L. BETHOUSE rapporte un cas indiscutable où une jeune fille atteinte de fièvre de Malte fut guérie à la suite de quatre injections de trypaflavine et présenta, par la suite, une immunité acquise.

— La même année, MM. LE CHUITON et NÉGRIÉ en rapportent deux autres cas.

— Avec la gonacrine, MM. JAMBON et RIMBAULT observent des défervescences rapides et définitives.

— En dehors de ces états septicémiques dont le diagnostic est confirmé par l'hémoculture, il existe des états fébriles à type septicémique à germe non identifié où l'acridinothérapie donne d'excellents résultats. Rappelons l'observation que cite M. RENAUD à la Société Médicale des Hôpitaux, en mars 1930, et qui concernait une femme de 40 ans atteinte de cancer de l'utérus. Chez elle, l'injection d'un complexe colloïdal de gonacrine entraîna la guérison d'un état infectieux de nature indéterminée, mais d'allure alarmante.

De même, citons le cas publié par MM. MERLE, VAUR et BLANC où la guérison fut obtenue par la gonacrine.

Emploi des sels d'acridine au cours des méningites. — De bonne heure, le pouvoir antiseptique de la gonacrine fut utilisé avec succès dans la stérilisation des porteurs de germes. Des applications locales de gonacrine triomphent en peu de temps du méningocoque.

Bientôt SPIESS, FLEISCHMANN, OSDLER, utilisèrent les sels d'acridine dans le traitement des méningites.

Les Docteurs TESSIER et CHAVANY doivent à la gonacrine des résultats encourageants dans le traitement des méningites cérébro-spinales. Ils citent l'observation d'une malade traitée et

guérie exclusivement par ce produit. La technique consiste à injecter, par voie lombaire après décompression, une solution de gonacrine à 1/50.000°. La première injection est de 1 cm³; si cette dose ne produit aucune réaction, aucun phénomène d'intolérance, on la double le lendemain et on la maintient à 2 cm³ pendant plusieurs jours consécutifs.

Les examens clinique et bactériologique permettent de suivre l'action de l'acridinothérapie.

Cette thérapeutique a fourni des guérisons en médecine infantile.

En février 1931, M. PÉHU et Mlle LAUBRY ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon une observation particulièrement intéressante.

Il s'agissait d'un enfant atteint de méningite cérébro-spinale chez qui la sérothérapie antiméningococcique ne fut suivie d'aucune sédation des phénomènes méningés et généraux. La gonacrine en injection intrarachidienne est alors essayée.

Après six injections, on note une grosse amélioration des signes généraux avec chute de la température.

A la neuvième injection intrarachidienne de gonacrine, la température est retombée à la normale, les signes méningés ont presque disparu.

Dix-sept jours après la dernière injection, l'enfant guéri quittait le service.

Actuellement beaucoup d'auteurs, dans le traitement des méningites, associent au sérum intrarachidien, les sels d'acridine introduits par voie veineuse.

En cas d'insuccès de la sérothérapie, cas qui semblent actuellement assez fréquents, ils recourent à l'endo-protéinothérapie associée à la chimiothérapie. Les composés acridiniques sont surtout utilisés par voie veineuse à la dose de 2 et même 5 cm³ en solution de 1 p. 1.000 à 1 p. 50.000.

Cette médication serait particulièrement indiquée quand il s'agit de méningococcémie associée.

2° Emploi des composés d'acridine contre la blennorragie.

C'est à JAUSION, professeur agrégé au Val-de-Grâce, que revient le mérite d'avoir été le premier, en France, à préconiser, essayer et mettre au point le traitement de la blennorragie par injections intraveineuses de gonacrine (juin 1925, communication à l'Académie de Médecine).

Dans cette communication, l'auteur rapportait de nombreux cas de guérison. Les conclusions optimistes qui en découlaient soulevèrent une vive polémique. Néanmoins, l'utilisation de cette nouvelle thérapeutique se généralisa, et actuellement, dans la plupart des services de dermato-vénérologie, l'acridinothérapie occupe une place importante dans le traitement de la blennorragie.

En 1927, le Professeur MARION écrivait :

« Si la gonacrine seule peut, dans un certain nombre de cas — aussi restreints soient-ils — guérir véritablement une blennorragie, et de cela nous sommes convaincus, on peut donc espérer légitimement que, par une utilisation plus appropriée qu'il restera à établir, on arriverait à des résultats beaucoup plus satisfaisants. »

Depuis, de nombreuses publications ont paru. Il s'ensuit que l'acridinothérapie reste une méthode de traitement précieuse, à condition de ne pas vouloir en faire une panacée universelle et exclusive.

Il semble bien que pour la généralité des cas, la meilleure thérapeutique que nous ayons à ce jour est la méthode des grands lavages uréthro-vésicaux permanganatés correctement faits. Cependant, il est des cas où les composés d'acridine seront utilement employés. Il ne faut pas oublier, en effet, que bien que très localisée au début, la blennorragie donne parfois lieu à des complications multiples situées en tous les points de l'organisme. Devant les effets incertains de la séro et de la vaccinothérapie, l'emploi des sels d'acridine est des plus utiles.

Dans les cas habituels, certains auteurs commencent le traitement par des injections de 5 cm³ de gonacrine en intraveineuses répétées trois fois par semaine. (Service d'Urologie du Val-de-Grâce.)

D'autres, tel que le Docteur CATHELIN (Hôpital d'Urologie), recourent dans les cas d'apparence sérieuse, à des injections quotidiennes pendant les huit premiers jours au maximum pour éviter la saturation de l'organisme, utilisant le jaune d'acridine en solution aqueuse à 2 p. 100. Ils associent parfois ce traitement à la vaccinothérapie, mais excluent tout traitement local.

Beaucoup d'auteurs associent, à la fois, le traitement local et les injections de gonacrine. Dans les cas s'accompagnant au début de grosse inflammation des organes génitaux externes, ils commencent par l'acridinothérapie, ne commençant les lavages uréthro-vésicaux qu'après sédation des signes inflammatoires.

En cas de blennorragie d'évolution traînante, beaucoup d'auteurs emploient encore les composés d'acridine, surtout lorsqu'il n'y a pas de localisation glandulaire et où la muqueuse est atteinte d'infiltration dure, non améliorée par les traitements locaux.

Cette méthode a en effet l'avantage d'assurer l'imprégnation de la muqueuse à la fois par balayage et par voie sanguine.

Enfin, rappelons que l'emploi de l'acridinothérapie aurait l'avantage de ne pas laisser s'installer la flore microbienne secondaire des urétrites.

En dehors de la blennorragie, les colorants d'acridine sont encore employés par les urologistes comme désinfectants des voies urinaires : urétrite banale de nature colibacillaire ou streptococcique, dans les urétrites de cause interne coïncidant avec une maladie générale : rhumatisme, grippe, goutte, oreillons, typhoïde, paludisme.

Dans les cystites et les pyélonéphrites, l'acridinothérapie donne d'excellents résultats. Réalisant une action immédiate et intense antisepticémique, les composés acridiniques éliminés par le rein entraînent, dans les heures qui suivent, une désinfection intense de tout l'arbre urinaire.

UTILISATION DES COMPOSÉS ACRIDINIQUES DANS LE TRAITEMENT LOCAL DES STOMATITES

C'est GERSON qui, le premier en France, préconisa l'emploi des sels d'acridine dans le traitement des stomatites. LECLERCQ (thèse, Paris 1935) a rapporté une cinquantaine d'observations de malades traités par cette méthode.

Il s'agit pour la plupart de syphilitiques en cours de traitement chez qui, à la suite d'injections de bismuth (quinby, bivatol, muthanol), est apparue une stomatite.

Aussitôt un traitement local est institué, consistant dans un nettoyage soigneux de la bouche et en l'ingestion de pastilles de gonacrine.

Ces pastilles, dosées à 3 milligrammes de produit actif, sont données à raison d'une dizaine par jour en moyenne. Trois observations concernent des stomatites mercurielles (cyanure, huile grise); le traitement local est le même.

Or, comme le fait ressortir l'auteur dans sa thèse, l'avantage de cette thérapeutique active est considérable. En effet, pendant toute la durée que nécessite le traitement de la stomatite, il est possible de continuer la thérapeutique antispécifique, sans voir apparaître le moindre ennui.

Il conseille vivement la prise, par voie buccale, de la gonacrine et ceci préventivement chez tout malade syphilitique en cours de traitement.

Mais en dehors des stomatites médicamenteuses, les sels d'acridine constituent des désinfectants buccaux de grande valeur.

C'est ainsi qu'au cours des accidents qui accompagnent parfois l'éruption d'une dent de sagesse (gingivite, stomatite ulcéreuse ou pseudo-membraneuse, cellulite de la joue, ulcération de la

langue), le traitement acridinique évite des accidents plus graves et réduit de beaucoup la durée de l'évolution.

L'emploi des sels d'acridine par voie buccale, utilisés comme antiseptique local, paraît ne reconnaître aucune contre-indication.

Il est arrivé qu'accidentellement des enfants ayant trouvé des boîtes de pastilles de gonacrine aient ingéré près de 40 pastilles en quelques heures, ceci sans aucun accident.

Le Docteur LECLERCQ n'aurait rencontré au cours de ses observations et dans de très rares cas, que quelques incidents sans aucune gravité : inappétence, vomissements.

AUTRES EMPLOIS DES SELS D'ACRIDINE

M. COURTOIS, expérimentant la gonacrine par voie buccale chez les porteurs de germes diphtériques, aurait obtenu la stérilisation définitive dans 46 p. 100 des cas.

Ces essais cliniques ont été le point de départ d'un emploi étendu des sels d'acridine en oto-rhino-laryngologie.

En gynécologie, certains auteurs (Mlle FAYOT, DE MANET) ont obtenu des résultats heureux en employant certains dérivés de l'acridine, notamment la rubacrine, dans les métrites du col, qu'elles soient de nature gonococcique ou non.

En dermatologie, certains auraient obtenu des succès avec les sels acridiniques dans le traitement des : furonculose, anthrax, acné. Enfin, en chirurgie, les composés d'acridine peuvent être employés comme antiseptiques généraux dans la désinfection des plaies de toute nature.

DEUXIÈME PARTIE

UTILISATION PERSONNELLE DU BRUN D'ACRIDINE EN THÉRAPEUTIQUE

Parmi les nombreux colorants d'acridine, nous avons, au cours de nos observations, utilisé uniquement la brunacrine. Au cours des chapitres précédents, nous avons longuement insisté sur les raisons qui avaient dicté notre préférence.

Les résultats cliniques que nous avons obtenus ont amplement confirmé ce que les expériences de laboratoire nous avaient démontré, à savoir : la faible toxicité et la parfaite maniabilité de ce produit, d'où absence de tout accident; son intense pouvoir antiseptique, d'où résultat heureux au cours des traitements entrepris.

Nous avons essayé diverses voies d'introduction, suivant les cas que nous avions à traiter et nous sommes persuadés qu'il n'est pas indifférent de varier le mode d'application de l'acridinothérapie suivant le but que l'on cherche à obtenir. Souvent, d'ailleurs, nous avons eu recours à l'association des voies de pénétration dans l'organisme.

C'est ainsi qu'utilisant le pouvoir bactéricide direct et la stimulation des phénomènes de phagocytose locale par application *in situ* du produit, nous avons fréquemment jugé utile de renforcer cette action en y associant la voie endoveineuse, méthode qui avait, en outre, l'avantage de réaliser une action antiseptique directe sur toute l'étendue de l'arbre urinaire.

Nous verrons donc, par la suite, que suivant les cas nous avons utilisé :

- soit les injections intraveineuses;
- soit la voie rectale;

- soit la voie buccale;
- soit l'application locale (lavages, tamponnements, bains);
- soit plusieurs voies à la fois.

Nous tenons à remercier bien sincèrement les Laboratoires S.F.E.A.T. qui, en mettant à notre disposition les différentes formes de brunacrine dont nous eûmes besoin, nous permirent de poursuivre cette étude.

FORMES SOUS LESQUELLES NOUS AVONS UTILISÉ LA BRUNACRINE

Ampoules de 10 cm³ — Réalisant un mélange de brunacrine ou chlorhydrate de 2-7-diméthyl-3-6-diéthanol-amino-acridine en solution à 5 p. 1.000 dans du sérum glucosé avec de l'arbutine, glucoside qui agit comme mordanceur et renforce par cela même l'action antiseptique de l'acridine en fixant ce dernier sur les corps microbiens, conformément aux conclusions des travaux de JAUSION et VAUCEL (*Presse Médicale* de février 1926).

Nous avons utilisé ces ampoules dans les injections intraveineuses.

Par voie rectale, nous avons également employé ces mêmes ampoules, mais en les diluant dans un demi-verre à un verre d'eau tiède.

Comprimés. — Ces comprimés, dosés à 0 gr. 05 de brunacrine, que nous avons fait dissoudre à raison de deux à cinq par litre d'eau, nous ont fourni des solutions utilisées dans les bains, lavages, tamponnements, injections vaginales.

Pastilles. — Dans les affections bucco-pharyngées, nous avons eu recours à des pastilles dosées à 3 milligrammes de brunacrine par unité.

OBSERVATIONS

Nous donnons un résumé succinct des observations que nous avons groupées par spécialité, en spécifiant pour chacune d'elles le traitement suivi et son mode d'application.

UTILISATION 'DE' LA' BRUNACRINE EN DERMATOLOGIE

La plupart de ces observations sont dues à l'obligeance du Docteur LEROY.

Impétigo.

OBSERVATION N° I

Une fillette de 10 ans se présente à la consultation pour un impétigo vulgaire localisé surtout à la face. On note d'abondantes pustules et des croûtes mélicéniques au niveau des lèvres et des joues.

Il existe également de nombreuses vésico-pustules sur les avant-bras, les cuisses et les jambes.

Le traitement conseillé est le suivant : ramollir et faire tomber les croûtes. Puis, au niveau des lésions, badigeonner au moyen d'un coton imbibé d'une solution de brunacrine à 1 p. 2.000.

Répéter cette opération toutes les trois heures.

La petite malade est revue trois jours après. On note une grande amélioration, il n'existe plus de suppuration.

Le traitement poursuivi entraîne la guérison cinq jours plus tard.

OBSERVATION N° II

Il s'agit d'un enfant de 5 ans qui présente un impétigo vulgaire de la face prédominant au niveau des lèvres et des joues. Il existe également de nombreuses pustules au niveau des doigts et des genoux.

Le traitement suivi consiste à ramollir et faire tomber les croûtes, puis laver les parties lésées au moyen d'un tampon imbibé d'une solution de brunacrine à 1 p. 1.000. On applique ensuite une pommade-pâte à la brunacrine à 1 p. 1.000.

L'enfant est revu au bout de huit jours complètement guéri.

Acné pustuleuse de la face.

OBSERVATION N° III

Une jeune femme de 27 ans vient consulter parce qu'à chaque époque menstruelle elle présente une poussée d'acné pustuleuse de la face. Les divers traitements qu'elle a suivis jusqu'à présent : pâtes, lotions sulfurées, pommades décapantes, sont restés sans résultat.

Actuellement, elle est en pleine poussée.

Traitement : on ouvre les pustules, puis on les badigeonne à l'alcool, ensuite on applique une pâte à la brunacrine à 1 p. 1.000.

Faire tous les deux jours un massage avec la même pâte.

Revue douze jours après, la malade est guérie, enchantée de la rapidité du résultat obtenu.

Comme elle n'est pas revenue les mois suivants au moment de ses règles, tout nous laisse supposer que de nouvelles poussées d'acné ne se sont pas produites.

Pityriasis versicolor.

OBSERVATION N° IV

Une jeune femme de 28 ans vient consulter après un séjour au bord de la mer, où elle a pris de nombreux bains de soleil.

Elle présente, au niveau du dos, un pityriasis versicolor achronique caractérisé par d'abondants petits éléments arrondis séparés les uns des autres et disposés en grappe.

Le signe du Copeau est très net.

Le premier traitement institué consiste en badigeonnages avec de l'alcool iodé salicylé à 1 p. 100.

Revue dix jours après, on ne note aucune modification dans l'aspect des lésions, mais au contraire une légère extension des éléments pityriasiques.

Abandonnant ce traitement, on lui conseille des badigeonnages avec la solution des ampoules de brunacrine, une fois par jour.

La guérison est obtenue en quinze jours, l'examen ne révèle que la présence des taches achroniques.

OBSERVATION N° V

Un jeune homme de 23 ans, en traitement au Dispensaire de Saint-Lazare, nous signale que depuis quelque temps il ressent des démangeaisons intenses au niveau du dos et du thorax.

L'examen décèle des éléments caractéristiques d'un pityriasis versicolor avec signe net du Copeau et de nombreuses traces de grattage témoignant d'un prurit intense.

Le traitement entrepris avec l'alcool iodé n'entraîne au bout de quinze jours aucune amélioration.

Mis au traitement suivant : badigeonnage des lésions avec un coton imbibé de la solution de brunacrine contenue dans les ampoules, celui-ci fait rapidement disparaître le prurit, et le malade se dit très amélioré. Mais objectivement, les éléments pityriasiques persistent. On continue le traitement.

La guérison complète est obtenue au bout de deux mois.

Dermite streptococcique.

OBSERVATION N° VI

Il s'agit d'un homme de 62 ans qui, atteint de dermo-épidermite impétigineuse de la jambe droite et du pied droit traitée par l'eau d'Alibour et l'oxyde jaune, d'ailleurs en voie d'amélioration nette, présente, au cours de ce traitement, au niveau de la lèvre supérieure et des ailes du nez, des crevasses recouvertes de croûtes mélicéniques.

Le processus s'étend à toute la lèvre supérieure.

Le même traitement est appliqué au niveau de la face.

Bientôt survient une forte poussée inflammatoire des lèvres et des joues (intolérance mercurielle probable).

Le précédent traitement est alors abandonné et on a recours à des badigeonnages au niveau du membre inférieur droit et de la face avec la solution glucosée de brunacrine à 5 p. 1.000 qui est appliquée après avoir fait tomber les croûtes.

Huit jours après le début de ce nouveau traitement, on note une amélioration de l'état inflammatoire et guérison complète de la dermite streptococcique.

Intertrigo sous-mammaire.

OBSERVATION N° VII

Femme de 45 ans qui présente un intertrigo sous-mammaire avec rougeur interne, suintement abondant.

On préconise des compresses de gaze imbibées avec la solution de brunacrine à 1 p. 1.000, et maintenues pendant une heure chaque jour.

Après huit jours, guérison complète.

Prurit anal.

OBSERVATION N° VIII

Jeune homme qui vient consulter au Dispensaire de Saint-Lazare pour un prurit anal datant de deux ans et traité depuis huit mois par l'alcool iodé à 1 p. 100, traitement qui entraîne des périodes d'amélioration, mais entrecoupées de fréquentes rechutes.

Localement, on note la présence de rougeur, de suintement et d'abondantes lésions de grattage.

L'examen ne décèle aucune cause apparente.

Il s'agit vraisemblablement de mycose.

On entreprend des badigeonnages avec la solution de brunacrine à 5 p. 1.000.

Revu le jour suivant, le malade accuse une amélioration immédiate.

Après quinze jours, la guérison apparente s'est maintenue.

Balanite érosive.

OBSERVATION N° IX

Jeune homme qui vient consulter pour une balanite érosive avec petites ulcérations du gland et du sillon balano-préputial et datant de huit jours.

Depuis le début, il a été traité par des applications de nitrate d'argent à 2 p. 100, mais sans aucun résultat.

On procède alors à des bains et lavages répétés matin et soir avec la solution de progone à 1 p. 1.000.

En trois jours, la guérison est complète.

Mais à la suite d'un rapport sexuel, il se produit une rechute.

Le même traitement est alors repris, et à la femme on conseille des injections vaginales de brunacrine à 1 p. 1.000.

Après huit jours de ce traitement, guérison qui se maintient.

Fissure du sein.

OBSERVATION N° X

Une jeune femme présente une fissure du mamelon accompagnée d'une grosse lymphangite et adénopathie axillaire.

La guérison est obtenue en quatre jours, après nettoyage et application au niveau du mamelon de compresses imbibées de brunacrine à 1 p. 1.000.

Fistule anale.

OBSERVATION N° XI

Une femme de 35 ans vient consulter pour une fistule anale consécutive à un phlegmon de la fosse ischiorectale qui a été incisé à Bordeaux.

La malade accuse un écoulement persistant de sérosité fétide occasionnant de l'érythème interfessier et du prurit.

L'examen décèle une fistule borgne externe dont le trajet exploré au stylet se montre avoir 6 centimètres.

Le cul-de-sac interne aboutit à une poche profonde remplie de pus, que l'on peut vider par pression au moyen du doigt introduit dans l'anus.

La malade est soumise au traitement suivant : trois fois par semaine, évacuation du pus contenu dans la poche par pression exercée par le doigt anal, puis instillation de 3 cm³ de la solution de brunacrine à 1 p. 1.000.

Après trois semaines, la fistule est désinfectée, la pression ne permet pas de faire sourdre la moindre goutte de pus.

On arrête le traitement pendant dix jours.

La suppuration reparaît.

On reprend le même traitement pendant vingt jours, puis l'on cesse. La guérison de la fistule est alors complète en un mois.

Suppuration rebelle de l'ombilic.

OBSERVATION N° XII

Une femme obèse, âgée de 48 ans, vient consulter pour une suppuration de l'ombilic datant de nombreuses années et qui a résisté à tous les traitements entrepris jusqu'alors : lavages avec des antiseptiques divers, nitrate d'argent, pommades, vaccins.

Devant se faire opérer pour un fibrome, il est indispensable que sa lésion soit guérie.

A l'examen, on trouve un ombilic légèrement œdématié, avec téguments rouges et excoriations suintantes.

Traitement : lavage de la lésion avec la solution à 1 p. 1.000 et application d'une mèche imbibée de la même solution de brunacrine et laissée à demeure.

L'assèchement est obtenu en huit jours.

Le traitement poursuivi pendant quinze jours entraîne la guérison complète.

Phénomènes de macération. — Epidermophytie probable.

OBSERVATION N° XIII

Il s'agit d'un homme de 50 ans, pensionné de guerre pour amputation de la jambe droite au tiers moyen. Cet infirme utilise un appareil orthopédique qui lui permet de marcher, cet appareil étant articulé au genou et prenant contact avec le membre amputé au niveau de la face externe de la cuisse, du genou, soutenant le moignon d'amputation par un coussinet.

Outre les douleurs assez vives ressenties au niveau du moignon, existent surtout pendant l'été des phénomènes de macération qui rendent le port de l'appareil intolérable.

L'examen du moignon décèle : une rougeur intense, une desquamation de la peau, un suintement marqué et des lésions de grattage en rapport avec un prurit assez violent.

Les badigeonnages à l'alcool à 90°, l'application de talc n'entraînent qu'une amélioration, mais non la cessation de la macération.

On conseille alors au malade des lavages des lésions avec la solution de brunacrine à 1 p. 1.000 et l'application de compresses imbibées de la même solution.

Rapidement, en quelques jours, le prurit, les rougeurs et les suintements disparaissent.

Revu huit jours après, la peau est redevenue normale et le malade ne souffre plus.

Macération des pieds, probablement de nature mycosique.

OBSERVATION N° XIV

Homme de 40 ans qui vient, après de nombreux traitements suivis, nous voir, parce qu'il souffre horriblement des pieds. Incapable d'entreprendre de grandes marches, il transpire abondamment des pieds et, malgré des soins d'hygiène minutieux, des bains avec des antiseptiques divers, n'a obtenu aucun résultat.

A l'examen, la rougeur des téguments, le suintement et les excoriations multiples des pieds font penser à une mycose probable.

Des badigeonnages à l'alcool iodé entraînent une légère amélioration, mais non la guérison.

On préconise alors des bains de pieds avec une solution de brunacrine à 1 p. 10.000 réalisée avec les comprimés.

En quinze jours, le malade est complètement guéri.

UTILISATION DE LA BRUNACRINE DANS LES AFFECTIONS BUCCO-PHARYNGÉES

Dans les stomatites.

Les observations qui suivent ont été prises au Dispensaire Toussaint-Barthélemy, chez des malades syphilitiques en cours de traitement, et concernent des stomatites bismuthiques.

Leur intérêt réside dans les résultats obtenus, en peu de temps, au cours d'une affection dont on connaît l'extrême fréquence.

Comme depuis longtemps, puisque KOCHA en relate quatre cas dès 1882, les stomatites bismuthiques étaient cependant rarement observées avant 1922. En effet, c'est en 1922 que SAZERAC et LEVADITI introduisirent le bismuth dans la thérapeutique anti-syphilitique.

Depuis cette époque, les publications concernant les stomatites bismuthiques ne cessent de se succéder.

En 1929, MILIAN rappelle, dans un important travail, toute l'évolution de cette question.

La médication bismuthique contre la syphilis s'étant considérablement développée, les stomatites dues à cette thérapeutique sont devenues de plus en plus fréquentes; actuellement leurs formes cliniques allant du simple liséré bismuthique à la forme gangréneuse et à la forme avec cervicite; leur pathogénie et leur traitement sont décrits dans de nombreux traités.

LECLERCQ, dans sa thèse, a repris la question des stomatites traitées par l'acridinothérapie.

Nous-même, chez les quelques malades que nous avons vus, avons employé la même thérapeutique, mais en utilisant la brunacrine.

Les résultats que nous rapportons confirment la valeur de ce traitement, non seulement au point de vue curatif, mais également préventif.

L'extrême fréquence des stomatites au cours des traitements antisyphilitiques utilisant les composés bismuthiques semble qu'il y aurait intérêt, non seulement à surveiller l'état des dents du malade comme il se fait habituellement, mais également à prescrire, dans un but préventif, l'emploi des pastilles à base d'acridine au cours de tout traitement antisyphilitique utilisant les préparations bismuthiques.

OBSERVATION N° XV

B..., Odette, est vue au Dispensaire Toussaint-Barthélemy pour une syphilis datant d'un an et traitée jusqu'alors d'une façon irrégulière.

Le Wassermann pratiqué est fortement positif.

Après une intolérance au Novar, elle est traitée par le Bivatol à raison de deux injections par semaine.

A la suite de dix injections de bismuth, la malade présente une stomatite caractérisée par :

- Un liséré intense;
- Une pyorrhée alvéolaire;
- Deux ulcérations gingivales au niveau des dernières molaires;
- L'haleine est fétide, la salivation abondante.

Il existe un trismus léger et de la dysphagie.

Nous ordonnons huit pastilles de brunacrine et nous continuons le traitement bismuthique.

En deux jours, les douleurs spontanées diminuent :

- Diminution du trismus;
- La dysphagie a disparu.

Huit jours après, les ulcérations gingivales sont presque guéries.

Le liséré de bismuth est en voie de disparition.

Dix jours après, guérison. Plus d'ulcération : la muqueuse est redevenue normale.

OBSERVATION N° XVI

Marie V..., 29 ans, syphilis ancienne traitée irrégulièrement. Le Wassermann est fortement positif, l'examen ne révèle pas d'autres accidents syphilitiques.

Traitée par le bismuth soluble à raison de deux injections par semaine.

Après la huitième injection, la malade présente une stomatite bismuthique assez intense avec :

- Liséré au collet des dents;
- Hémorragies gingivales;
- Suppuration alvéolaire;
- En regard des dernières molaires, l'examen décèle une large ulcération de la face interne des deux joues;
- L'haleine est fétide, il existe de la dysphagie.

Le traitement bismuthique est continué, et nous donnons à la malade huit pastilles de brunacrine par jour.

En huit jours, on note une grosse amélioration.

La gingivite est guérie, il n'existe plus de dysphagie ni de fétidité de l'haleine.

Les ulcérations ont presque complètement disparu.

Trois jours après, guérison complète.

OBSERVATION N° XVII

Antoine L..., manœuvre, 35 ans, syphilis ancienne traitée assez irrégulièrement.

Au cours d'une série de Bivitol (série d'entretien), il présente, à la suite de la cinquième injection, une stomatite bismuthique.

L'examen buccal décèle :

- Un liséré bismuthique important;
- Les gencives sont tuméfiées et douloureuses à la pression;
- L'haleine est fétide, la salivation abondante;
- Les douleurs assez intenses gênent la mastication.

Il existe plusieurs caries et beaucoup de tartre.

Traitement : détartrage et dix pastilles de brunacrine par jour.

Le malade n'est revu que douze jours plus tard considérablement amélioré, le traitement bismuthique est repris.

OBSERVATION N° XVIII

Suzanne F..., 21 ans, syphilitique, en cours de traitement par le bismuth soluble deux fois par semaine, intercalé avec une injection de Novar.

A la huitième injection de bismuth, la malade présente une stomatite légère avec :

- Liséré bismuthique;
- Gencives rouges et douloureuses;
- Douleur et salivation marquées.

On continue le traitement bismuthique et l'on ordonne huit pastilles de brunacrine par jour.

Le huitième jour du traitement, amélioration nette :

- Le liséré bismuthique a diminué;
- Les gencives ne sont plus douloureuses;
- La muqueuse a repris sa coloration normale;
- Une dent à couronne qui était douloureuse ne l'est plus.

Le traitement est parfaitement supporté, et trois jours après, la guérison est complète.

OBSERVATION N° XIX

Marcelle D..., 21 ans, présente, à la sixième injection de bismuth insoluble (Quinby) entreprise au cours d'un traitement mixte bismuth+Novar, une stomatite.

L'examen buccal décèle :

- Liséré très important;
- Gencives rouges et tuméfiées;
- Hémorragies gingivales.

On continue le traitement bismuthique et on prescrit le brossage des dents et des gencives avec une solution de brunacrine obtenue en faisant fondre un comprimé dans un demi-verre d'eau. Brossage répété deux fois par jour.

Revue dix jours après, la malade ne souffre plus :

- Le liséré est à peine marqué;
- Les gencives sont roses et indolores et ne saignent plus.

Les bénéfices de l'emploi de la brunacrine au cours des stomatites bismuthiques sont donc des plus précieux, car non seule-

ment il contribue, associé aux soins dentaires, à les guérir rapidement, mais permet au syphiligraphe de continuer sans ennui le traitement entrepris.

Dans les angines.

Dans de nombreux cas, nous avons utilisé la brunacrine au cours d'angines. Le plus souvent nous avons employé les pastilles de brun d'acridine à raison de huit par vingt-quatre heures, ce qui a fait rétrocéder les signes locaux en peu de temps. Dans certaines formes, nous avons associé au traitement local, des lavements avec la solution faible de brunacrine et nous avons obtenu une sédation rapide des signes généraux : céphalée, douleur lombaire, asthénie.

OBSERVATION N° XX

Mme F... présente une angine pultacée bilatérale s'accompagnant d'une dysphagie importante, d'une température à 39°.

Nous prescrivons huit pastilles de brunacrine par vingt-quatre heures.

Presque immédiatement, il y a une amélioration de la dysphagie.

Le lendemain, la température est à 37°4 le matin, 38°5 le soir.

On constate une grosse amélioration des signes physiques : diminution de la rougeur de la muqueuse, l'enduit pultacé est moins abondant.

Le surlendemain, la dysphagie a complètement disparu.

La muqueuse a repris sa coloration normale.

La température est à 37°2.

OBSERVATION N° XXI

B..., 22 ans, présente une angine érythémateuse intense s'accompagnant d'une dysphagie importante, de trismus gênant l'examen buccal, d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire bilatérale.

La température, à 38°5 le matin, atteint 40° le soir.

Le malade est prostré, avec adynamie importante, et accuse une céphalée intense.

On ne note aucune localisation viscérale.

L'examen urinaire reste négatif.

Localement, on prescrit des pastilles de brunacrine à raison de dix par vingt-quatre heures.

Le soir, on conseille un lavement d'un verre d'eau tiède dans laquelle on mélange le contenu d'une ampoule de brunacrine.

Le lendemain matin, le malade est revu.

La nuit n'a pas été mauvaise, le malade a pu dormir.

Son état général s'est amélioré.

L'examen buccal ne révèle qu'une muqueuse rouge sans enduit ni fausses membranes.

La dysphagie a notablement diminué.

La température est à 38°4.

On continue le traitement : pastilles par voie buccale, associé à la brunacrine par voie rectale.

Deux jours après, le malade est complètement guéri. La température est à 37°2. Localement, la muqueuse est redevenue normale. On sent encore quelques petits ganglions, mais qui sont indolores.

Il semble que la brunacrine rectale a considérablement amélioré les signes généraux, atténué la douleur et permis le sommeil.

UTILISATION DE LA BRUNACRINE EN UROLOGIE

C'est surtout au cours de la blennorrhagie que nous avons eu l'occasion d'utiliser la brunacrine, soit seule, soit associée à d'autres traitements.

Par les observations qui suivent, nous donnerons les résultats obtenus selon la façon dont nous avons utilisé ce produit.

1° Dans l'urétrite gonococcique aiguë ou subaiguë.

Nous avons utilisé la brunacrine en injection intraveineuse. Comme unique traitement, elle nous a donné quelques succès, témoin ces deux observations :

OBSERVATION N° XXII

M... (791) vient consulter pour une première blennorrhagie datant de huit jours. Vu au Dispensaire Toussaint-Barthélemy pour la première fois à la date du 14 février, il présente : un écoulement abondant avec gonocoques extra et intracellulaires. Les urines sont troubles dans les deux verres. Il s'agit d'une urétrite totale.

Le malade reçoit la première semaine six injections intraveineuses de 10 cm³ de brunacrine à 5 p. 1.000.

A la fin de la semaine, il existe une amélioration.

L'écoulement est presque tari. Les urines sont claires dans le deuxième verre.

La deuxième semaine, on continue les injections à raison de six par semaine.

Les urines sont claires dans les deux verres.

Pendant la troisième semaine, même traitement.

L'écoulement est tari. Les urines sont restées claires, sans filaments.

Les épreuves de la bière et du nitrate confirment cette guérison apparente.

OBSERVATION N° XXIII

M... (699) est vu au Dispensaire Toussaint-Barthélemy pour une blennorrhagie datant de quinze jours.

L'écoulement est abondant avec gonocoques intra et extra-cellulaires.

Les urines montrent un premier verre trouble, un deuxième verre louche.

Le malade reçoit la première semaine six injections intraveineuses de brunacrine.

Amélioration : l'écoulement est presque tari, le deuxième verre montre des urines claires.

La deuxième semaine, même traitement.

L'écoulement est tari, présence de quelques filaments dans le premier verre.

Le malade reçoit encore huit injections de brunacrine.

La guérison apparente est confirmée par les épreuves classiques de la bière et du nitrate.

A côté de ces deux cas particulièrement heureux, nous avons été obligés, le plus souvent, d'associer à ce traitement les grands lavages au MnO_4 .

Ainsi que LURIE qui fournit dans sa thèse cinq observations de malades guéris uniquement par les injections intraveineuses de brunacrine, nous estimons que l'action du brun d'acridine, de même que celle des autres dérivés d'acridine, est en général insuffisante.

Par contre, il nous a semblé qu'il était du plus heureux effet d'associer au traitement classique, c'est-à-dire les lavages au permanganate de potasse, le traitement acridinique par le brun d'acridine. Ce dernier peut être appliqué, soit par voie endoveineuse, soit par voie rectale. La durée totale du traitement est bien moindre. Rapidement l'écoulement se tarit, les urines s'éclaircissent.

OBSERVATION N° XXIV

Le malade n° 1243 est vu au Dispensaire Toussaint-Barthélemy pour une blennorrhagie aiguë datant de trois jours.

Ecoulement abondant avec gonocoques intra et extracellulaires. Les urines sont troubles dans les deux verres.

Le malade est mis, le 4 décembre, au traitement suivant : grands lavages uréthro-vésicaux avec une solution de MnO_4K au 1/10.000°.

Tous les soirs, un petit lavement d'un verre d'eau tiède dans laquelle on met une ampoule de brunacrine, 10 cm³ de la solution à 5 p. 1.000.

Huit jours après, on note une nette amélioration.

L'écoulement est réduit à une goutte matinale; les urines, troubles dans le premier verre, sont claires dans le second.

Le 18 décembre, les urines sont claires dans les deux verres; il ne reste qu'une petite goutte matinale.

Revu le 7 janvier, l'écoulement a disparu. Depuis dix jours, les urines sont parfaitement claires, sans filaments.

Le malade est mis au repos quatre jours. Cette guérison apparente est alors confirmée par les épreuves classiques.

OBSERVATION N° XXV

Le malade n° 1209 présente une blennorrhagie aiguë datant de quelques jours avec présence de gonocoques intra et extracellulaires dans l'écoulement qui est très abondant.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

Le 11 décembre, le malade est mis aux grands lavages permanganatés au 1/10.000° et à un lavement acridinique tous les soirs.

Le 18 décembre, l'écoulement a diminué; seul le premier verre des urines teintées en jaune-vert par la brunacrine est trouble.

Le 23 décembre, l'écoulement a presque totalement disparu, les urines s'éclaircissent. Le premier verre montre encore des urines un peu louches.

Le 7 janvier, il n'y a plus d'écoulement depuis huit jours. Les urines sont claires dans les deux verres.

Les épreuves de la bière et du nitrate, pratiquées alors, confirment cette guérison apparente.

OBSERVATION N° XXVI

Le malade n° 1241 est vu le 4 décembre pour une blennorrhagie aiguë avec écoulement abondant contenant des gonocoques intra et extracellulaires.

Les deux verres montrent : dans le premier verre, des urines troubles; dans le second, des urines claires.

Le malade est alors mis uniquement aux lavements avec la solution des ampoules versée dans trois quarts d'eau tiède.

Le 11 décembre, l'écoulement est moindre, le premier verre montre toujours des urines troubles.

Le 18 décembre, il n'existe plus qu'une petite goutte matinale, les urines sont louches dans le premier verre.

Le 23 décembre, l'état des urines étant identique, le malade est mis aux grands lavages uréthro-vésicaux avec la solution de permanganate au 1/10.000°.

Le 30 décembre, l'écoulement est complètement tari, les urines sont claires dans les deux verres.

Le 8 janvier, on cesse le traitement; les épreuves classiques confirment la guérison.

OBSERVATION N° XXVII

Le malade n° 720 est vu, le 20 février, au Dispensaire Toussaint-Barthélemy, pour une blennorrhagie aiguë datant de huit jours et restée sans soins. L'écoulement abondant renferme de nombreux gonocoques intra et extracellulaires. L'examen des urines les montre louches dans le premier verre.

Le malade est mis aux grands lavages de permanganate au 1/10.000° et à la brunacrine en injections intraveineuses, injections qui sont répétées tous les deux jours.

Le 6 mars, le malade, qui a reçu sept injections de brunacrine, n'a plus d'écoulement, les urines sont claires dans les deux verres avec cependant quelques filaments dans le premier.

On cesse les injections de brunacrine, on continue tous les jours les grands lavages.

Le 20 mars, les urines sont parfaitement claires, sans filaments.

Le malade est mis au repos.

Revu que le 27 mars, la guérison apparente est confirmée par les épreuves classiques.

Par la voie endoveineuse, la brunacrine nous a paru agir d'une façon plus rapide, le temps écoulé entre le début du traitement et la guérison est écourté dans la grande majorité des cas. Cependant, les avantages de la voie rectale sont multiples. Outre l'efficacité certaine, le traitement acridinique utilisé par cette voie évite au malade une perte de temps, des frais parfois élevés. En effet, le malade peut se faire les lavements lui-même. De plus, la possibilité d'éviter une injection intraveineuse est fort goûtée du patient. Aussi ne saurait-on trop insister sur les bénéfices dus à cette méthode.

Nous avons utilisé également la brunacrine localement en lavages urétraux ou urétro-vésicaux. Nous avons obtenu quelques succès.

OBSERVATION N° XXVIII

M. P... Maurice, 23 ans, vient consulter pour une blennorragie aiguë avec écoulement abondant renfermant des gonocoques intra et extra-cellulaires.

Les urines, troubles dans le premier verre, sont claires dans le second.

Le malade est mis aux grands lavages urétro-vésicaux faits, selon la technique habituelle, avec une solution de brunacrine au 1/10.000^e réalisée avec les ampoules du commerce.

Le malade, onze jours après, ne présente plus qu'une goutte matinale. L'examen des urines les montre claires mais avec présence de filaments dans le premier verre.

Même état des urines sept jours après, mais disparition de l'écoulement.

Revu sept jours après, les filaments ont complètement disparu.

Le traitement est encore poursuivi une semaine, puis l'épreuve de la bière n'étant suivie d'aucune reprise de symptômes d'urétrite, le malade est mis au repos. La guérison s'est maintenue quinze jours après la dernière visite.

OBSERVATION N° XXIX

M. Max..., 22 ans, est vu, le 29 août, au Dispensaire Toussaint-Barthélemy, pour une blennorragie dont le début remonte à trois jours.

L'écoulement abondant renferme de nombreux gonocoques.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

Le malade est mis aux grands lavages avec la solution au 1/10.000^e de permanganate.

Le 15 septembre, apparition d'une orchite gauche; les urines sont troubles dans les deux verres.

On cesse les grands lavages; on prescrit un lavement, chaque soir, de brunacrine.

Le 23 septembre, on note une grosse amélioration; il ne persiste, du côté de l'épididyme, qu'un noyau indolore.

Les urines sont claires dans le second verre, troubles dans le premier.

On continue la brunacrine par voie rectale.

Le 30 septembre, les urines sont claires dans les deux verres.

On met alors le malade aux grands lavages uréthro-vésicaux avec la solution de brunacrine réalisée avec les ampoules à raison d'une par litre.

Le 7 octobre, l'écoulement est complètement disparu.

Les urines restent claires, sans filaments.

On poursuit le traitement pendant quinze jours, après quoi le malade est mis au repos.

La guérison est confirmée quatre jours plus tard par les épreuves classiques.

Ces deux observations témoignent de l'activité de la brunacrine en tant que désinfectant local.

Cependant, dans les urétrites gonococciques aiguës, cette méthode nous semble peu intéressante.

Il existe d'autres antiseptiques qui donnent des résultats identiques et à moins de frais. Aussi ce mode d'application dans le cas qui nous intéresse doit-il être abandonné.

Au contraire, les lavages urétraux ou uréthro-vésicaux avec la solution de brunacrine seront pratiqués dans les cas suivants :

En cas d'urétrite gonococcique aiguë avec inflammation intense, œdème du prépuce, et douleur violente où les lavages permanganatés, même en solution extrêmement faible, ne seraient pas supportés, quitte à revenir par la suite, quand les phénomènes locaux se seront atténués, aux antiseptiques habituels.

D'ailleurs, dans ce cas, deux voies nous semblent encore préférables : soit la voie intraveineuse, soit la voie rectale.

OBSERVATION N° XXX

David R..., 21 ans, vient consulter, le 2 décembre, pour une blennorrhagie aiguë s'accompagnant de gros phénomènes inflammatoires, avec œdème de la verge, balanite banale, douleur violente.

Le malade est admis à l'Hôpital Saint-Lazare, dans le service Lacépède.

Il est mis au lavement à la brunacrine, à raison d'une ampoule de 10 cm³ de la solution à 5 p. 1.000 dans un verre d'eau bouillie tiède.

Les lavements pratiqués tous les jours sont bien tolérés, bien absorbés, comme en témoigne la coloration verdâtre des urines.

Le 8 décembre, l'écoulement a légèrement diminué; l'examen y décèle de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Le 12 décembre, les urines sont presque claires.

Le 25 décembre, l'écoulement est presque tari, les urines sont claires. Le malade sort de l'hôpital, tous phénomènes inflammatoires ayant disparu.

2° Dans l'urétrite chronique.

LURIÉ rapporte trois observations d'urétrites gonococciques chroniques traitées par la brunacrine.

Nous-même avons employé le même produit dans les formes traînantes et souvent avec succès.

Souvent un malade soumis au traitement depuis déjà longtemps continue, malgré l'avis de son médecin, à pratiquer quotidiennement des lavages parce qu'il constate la présence de filaments dans ses urines.

Dans ces cas, nous avons eu de beaux résultats en utilisant la brunacrine par voie buccale.

OBSERVATION N° XXXI

M. R... (n° 217) a eu une blennorrhagie dont le début remonte à deux mois. Traité par les méthodes habituelles, il revient consulter parce qu'il a constaté la présence de nombreux filaments dans ses urines.

Le 2 octobre, l'examen des urines montre en effet la présence de filaments dans le premier verre.

Le malade est alors mis à la brunacrine par voie buccale, à raison de quatre pastilles par jour.

Le 9 octobre, même état des urines. On continue le traitement.

Le 16 octobre, les urines sont claires, on ne décèle plus de filaments. On arrête le traitement.

Revu le 18 novembre, le malade n'a pas vu réapparaître les filaments. Les urines sont absolument normales.

3° Utilisation de la brunacrine dans la cystite blennorragique.

On sait la fréquence de la cystite au cours de la blennorragie, tout au moins de la cystite du col vésical, et qui relève, soit d'une infection secondaire, soit d'une infection mixte : gonocoques associés à d'autres germes banaux.

L'action de la brunacrine, dans ce cas, est véritablement remarquable, quelques jours de traitement suffisent en général pour soulager le malade et permettre la reprise du traitement local.

OBSERVATION N° XXXII

Le malade n° 1227 (Dispensaire Toussaint-Barthélemy) a présenté une blennorragie, il y a cinq ans, bien traitée et guérie.

Il est venu consulter, le 13 décembre, pour une nouvelle blennorragie, datant de trois mois, non traitée, compliquée depuis huit jours d'une cystite.

Cette cystite se traduit par une pollakiurie très marquée, avec cinq mictions nocturnes, douze à quinze mictions dans la journée.

Les urines sont purulentes.

De plus, existent de petites hématuries terminales.

Le malade est mis à la brunacrine rectale.

Dès les premiers lavements, les douleurs diminuent, puis disparaissent, la pollakiurie s'atténue, les hématuries cessent.

En cinq jours, les signes de cystite disparaissent.

L'examen des urines montre que le premier verre est trouble.

On continue le traitement acridinique par voie rectale.

Le 8 janvier, l'écoulement est complètement tari, les urines sont claires dans les deux verres.

OBSERVATION N° XXXIII

Le malade n° 1209 (Dispensaire Toussaint-Barthélemy) présente une blennorrhagie datant du début de novembre.

Traité par les grands lavages MnO_4K au 1/10.000°. Les lavages sont mal tolérés, les urines restent troubles.

Au bout de quinze jours, se déclare une cystite avec pyurie, pollakiurie et hématurie.

Le malade est mis au vaccin et au santal; on cesse les lavages.

Après huit jours de ce traitement, on ne note aucune amélioration.

Le 18 décembre, on prescrit alors des lavements de brunacrine.

Dès les premières injections rectales, on note une grosse amélioration des signes fonctionnels; les douleurs sont calmées.

Les hématuries cessent.

La pollakiurie s'atténue.

L'examen des urines les montre encore troubles.

On continue le traitement.

Le 8 janvier, les urines sont claires dans les deux verres. Il ne persiste qu'une goutte contenant encore du gonocoque.

Le malade est alors mis aux grands lavages au permanganate, qui sont alors parfaitement supportés.

OBSERVATION N° XXXIV

M. M... vient consulter, au Dispensaire Toussaint-Barthélemy, le 1^{er} décembre, pour un écoulement datant de 24 heures. Les urines sont claires dans les deux verres. On tente un traitement abortif à l'argyrol à 20 p. 100.

Le 4 décembre, l'abortif a échoué. L'écoulement est très abondant, avec présence de gonocoques. L'urètre est très douloureux. Il existe de l'œdème de la verge. Les urines sont troubles dans les deux verres.

Le malade est mis aux grands lavages avec la solution au 1/10.000° de permanganate.

Le 5 décembre, les grands lavages déclenchent une cystite.

Les urines sont troubles dans les deux verres :

— Dysurie importante;

— Hématuries.

On cesse les grands lavages et on prescrit la brunacrine par voie rectale, une fois par jour.

Le 11 décembre, les hématuries ont cessé.

La pollakiurie est moins marquée.

Les urines sont troubles dans le premier verre, louches dans le second.

Le 18 décembre, l'examen des urines les montre louches dans le premier verre, claires dans le second.

On reprend le traitement aux grands lavages $Mn O^4 K$.

Le 25 décembre, les urines sont claires dans les deux verres.

Le 7 janvier, les urines sont claires, l'absence d'écoulement fait cesser tout traitement.

La guérison est confirmée par la suite.

OBSERVATION N° XXXV

Mme B..., 30 ans, enceinte de trois mois, entre dans le service Lacépède, le 30 octobre, pour blennorragie aiguë.

Le 24 novembre, elle fait une cystite avec : pyurie, pollakiurie (huit mictions la nuit, douze le jour), hématuries terminales.

L'examen bactériologique décèle :

- Polys nombreux altérés;
- Gonos intra et extracellulaires;
- Hématuries.

On pratique alors des instillations d'huile goménolée.

On continue les grands lavages au permanganate.

Le 2 décembre, aucune amélioration. On continue alors le même traitement, mais en plus on ajoute un lavement rectal de 10 cm³ de brunacrine diluée dans 20 cm³ d'eau.

Le 4 décembre, soit deux jours après, la malade dit avoir été très améliorée par les deux injections rectales de brunacrine :

- Lavages $Mn O^4 K$ mieux tolérés;
- Absence d'hématuries;
- Pollakiurie moindre.

Le 12 décembre, l'amélioration s'est poursuivie.

La pollakiurie s'est atténuée encore.

La pyurie moins marquée.

Plus d'hématurie.

L'état général est bien meilleur.

Le 18 décembre, même état.

Le 26 décembre, l'amélioration continue, mais les urines sont encore troubles. On reprend alors les lavages qui ont été abandonnés depuis le 15 décembre. Ceux-ci sont repris facilement, les urines rapidement s'éclaircissent.

En résumé, cette observation montre que l'amélioration de la cystite n'a commencé qu'au moment des injections de brunacrine par voie rectale.

Ce traitement a permis de reprendre les lavages qui ont été supportés alors sans douleurs.

En outre, seule la brunacrine a fait cesser les hématuries et diminué la pollakiurie.

OBSERVATION N° XXXVI

M. A..., 24 ans, soigné pour une blennorragie datant de quatre jours, par les grands lavages uréthro-vésicaux de $Mn O^4 K$ au 1/10.000°, vient nous voir pour des signes de cystite avec :

- Brûlure à la fin de la miction;
- Pollakiurie marquée;
- Hématurie terminale;
- Urines troubles dans les deux verres.

Le malade est mis à la brunacrine en injection intraveineuse (une par jour).

A la suite de la première injection, les douleurs ont disparu.

A la deuxième injection, on note une grosse amélioration de la pollakiurie.

A la quatrième injection, grosse amélioration des signes fonctionnels; mais, dans la journée, se produisent encore deux hématuries terminales.

Après la cinquième injection, les phénomènes de cystite ont complètement disparu, les urines sont claires dans le second verre, troubles dans le premier.

Les lavages sont repris et passent facilement.

4° Utilisation de la brunacrine dans les prostatites.

Le plus souvent nous avons, en cas de prostatite apparaissant au cours d'une blennorragie, utilisé la brunacrine par voie rectale. Dès les premiers lavements, nous avons constaté la diminution, puis la disparition des douleurs, une notable diminution de volume de l'organe enflammé. Rapidement la température est redescendue à la normale. Associées aux massages

prostato-vésiculaires, les injections rectales de brunacrine nous ont donné d'excellents résultats avec disparition rapide des troubles de la miction et de la défécation au cours des prostatites chroniques.

OBSERVATION N° XXXVII

Malade en traitement depuis dix-huit jours au Dispensaire Toussaint-Barthélemy pour une blennorrhagie aiguë.

Jusqu'à présent, le traitement parfaitement toléré a été suivi d'une grande amélioration se traduisant par une diminution de l'écoulement, un éclaircissement des urines.

A la suite d'une imprudence, le malade accuse, le soir, des pesanteurs anales. Il est pris de petits frissons, sa température est de 39°2. Le toucher rectal fait déceler une prostate grosse, bombée, extrêmement douloureuse.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

On fait un lavement rectal avec une ampoule de brunacrine à 5 p. 1.000 diluée dans un verre d'eau tiédie.

Le lendemain, la température est tombée à 37°5.

Les jours suivants, on continue la brunacrine rectale à raison de deux lavements par jour.

Revue quatre jours après, la prostate a repris son volume normal et est indolore.

Les urines sont claires dans les deux verres.

Les lavages uréthro-vésicaux passent facilement.

OBSERVATION N° XXXVIII

M. G... est vu le 5 décembre pour un écoulement urétral abondant renfermant de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

De plus, le toucher rectal révèle une prostate grosse et douloureuse.

Le malade est mis à la brunacrine rectale à raison d'une ampoule tous les soirs.

Le 11 décembre, la prostate est moins grosse et le toucher rectal parfaitement indolore.

L'écoulement n'est pas modifié.

Les urines se sont éclaircies un peu.

Le 18 décembre, la prostate est de volume et de consistance normaux, absolument indolore.

L'écoulement est très diminué.

Les urines sont claires dans les deux verres.

Le malade est alors mis aux grands lavages uréthro-vésicaux, qui sont parfaitement supportés.

OBSERVATION N° XXXIX

M. B... est traité depuis un mois pour une blennorrhagie aiguë. Le traitement, jusqu'à présent, a consisté en grands lavages uréthro-vésicaux avec la solution au 1/10.000° de MnO_4K et en vaccin antigono de l'Institut Pasteur.

Depuis huit jours, les lavages passent mal.

Le 28 février, il présente une pesanteur anale, une dysurie marquée; les urines sont troubles dans les deux verres.

La prostate est grosse et douloureuse.

On arrête les lavages et on lui fait des injections de brunacrine.

Après deux injections, on note une grande amélioration des signes fonctionnels.

Les urines, troubles dans le premier verre, sont claires dans le second.

Le 4 mars, après trois injections intraveineuses de brunacrine, l'examen de la prostate la montre de volume et de consistance normaux, absolument indolore.

Les urines sont claires dans les deux verres, mais avec présence de filaments dans le premier.

Les lavages sont repris. On continue les injections de brunacrine.

OBSERVATION N° XL

M. L... vient consulter, le 2 octobre, pour une blennorrhagie datant de quatre jours restée sans soins. L'écoulement abondant renferme de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Les urines sont louches dans le premier verre, claires dans le second.

L'examen de la prostate la montre grosse et douloureuse.

Le malade est mis à la brunacrine en injections intraveineuses répétées tous les jours.

Après sept injections, le 9 octobre, la prostate est indolore et de volume normal.

L'examen des urines ne montre que la présence de filaments dans le premier verre.

L'écoulement est presque tari.

Le 15 octobre, même état; on fait des grands lavages $Mn O^4 K$.

Le 23 octobre, le malade a reçu quinze injections de brunacrine; il n'existe plus d'écoulement, les urines sont claires dans les deux verres et sans filaments.

OBSERVATION N° XLI

M. P..., atteint de blennorrhagie dont le début remonte à un mois et demi, et traité jusqu'alors uniquement par des vaccins, vient consulter pour une pesanteur anale, une dysurie intense.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

La prostate, très volumineuse, est extrêmement douloureuse.

On prescrit des injections intraveineuses journalières de 10 cm³ de brunacrine à 5 p. 1.000.

Après trois injections, les douleurs ont disparu, la prostate a repris son volume normal et est indolore.

Les urines sont claires dans le second verre, troubles dans le premier.

On met alors le malade aux grands lavages uréthro-vésicaux, qui sont parfaitement supportés.

5° Utilisation de la brunacrine dans les orchio-épididymites.

L'infection des vésicules séminales se propage par le canal déférent à l'épididyme qui est plus souvent et plus profondément atteint que le testicule. De même que l'épididymite s'accompagne toujours d'un certain degré d'orchite, la déférentite se propage souvent aux autres éléments du cordon pour déterminer la funiculite.

Or, l'inflammation de l'épididyme et du testicule est favorisée par les fatigues corporelles et les excitations sexuelles. Aussi conçoit-on sa fréquence chez des malades qui, obligés de travailler, ne peuvent interrompre leur travail parfois très fatigant (coursiers, garçons de café) pendant la durée du traitement de leur blennorrhagie.

Quoique relativement bénigne, l'orchio-épididymite gonococcique n'en est pas moins une complication très douloureuse

et qui exige, dans les cas aigus, le repos absolu au lit pendant huit à quinze jours pendant lesquels tout traitement urétral doit être interrompu.

Or, chez aucun des nombreux malades du Dispensaire Tous-saint-Barthélemy que nous avons traités par les lavements rectaux de brunacrine associés aux grands lavages urétraux classiques, nous n'avons vu se déclarer d'orchi-épididymite. Cependant, la presque totalité ne pouvaient cesser leur travail, le plus souvent manuel. D'autres fois, il nous est arrivé de voir des malades qui se plaignaient, depuis seulement quelques heures, de douleur testiculaire et où l'examen révélait un épидидyme douloureux. La cessation des lavages urétraux et la mise en œuvre des lavements de brunacrine firent avorter ce début d'orchi-épididymite.

Chez les autres malades, ce même traitement raccourcit de beaucoup la durée de l'immobilisation et au bout de huit jours en moyenne, les grands lavages pouvaient être repris sans apparition de nouvelle poussée.

OBSERVATION N° XLII

M. L..., 30 ans, est vu, le 2 septembre, pour une blennorrhagie datant de quinze jours et restée sans soins.

L'écoulement, abondant, renferme de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

La prostate est d'apparence normale.

Il s'agit d'urétrite totale.

Le malade est mis aux grands lavages urétro-vésicaux au permanganate à 1 p. 10.000.

Ce malade (garçon de café) ne revient nous voir que le 14 septembre, avec une orchi-épididymite droite datant de deux jours. La douleur intense localisée à l'épididyme à la moindre pression vers le cordon et vers la cuisse droite. Le scrotum est lisse, rouge et œdé-matié. Il existe un gonflement important de tout l'épididyme qui coiffe en cimier de casque le testicule difficile à sentir. On perçoit un léger épanchement urétral.

Le malade est fatigué et n'a pu dormir les deux nuits précédentes. Les urines sont louches dans les deux verres.

On prescrit alors, deux fois par jour, des lavements rectaux de brunacrine. On fait cesser les lavages et on impose le repos au lit.

Le malade est revu le 20 septembre, soit six jours après.

Dès les premiers lavements, les douleurs se sont atténuées, le malade a pu dormir.

Le scrotum est d'aspect et de coloration normaux.

Indolore à la palpation, on sent un noyau induré, limité et situé à la queue de l'épididyme. On continue le même traitement.

Le 30 septembre, persistance du noyau épидидymaire; les urines sont claires dans les deux verres.

Le malade a repris son travail depuis huit jours, contrairement à nos conseils.

On recommence les grands lavages qui sont bien tolérés.

OBSERVATION N° XLIII

Malade atteint d'orchite blennorragique dont le début remonte à trois jours.

Il existe de gros phénomènes douloureux.

La température est à 39° depuis trois jours.

L'examen décèle, le troisième jour, une épидидymite double avec scrotum rouge enflammé.

La palpation est extrêmement douloureuse. On délimite à peine le testicule de l'épididyme.

La température, prise au moment de l'examen, est de 40°.

Il existe un état infectieux sévère avec petits frissons, sueurs, asthénie intense et complète.

On prescrit deux lavements rectaux journaliers de brunacrine à 5 p. 1.000.

Dès les premières injections, il existe une grosse amélioration.

Les douleurs s'atténuent.

La fièvre tombe à 38°2.

Le malade peut reposer.

On continue le même traitement.

Revu quatre jours après, le malade a reçu huit injections. L'état général est redevenu normal, seuls persistent les deux noyaux épидидymaires légèrement douloureux à la pression.

OBSERVATION N° XLIV

M. S..., 28 ans, en traitement par les grands lavages uréthro-vésicaux de permanganate au 1/8.000^e depuis trois semaines, vient nous voir pour une douleur vive localisée au niveau du testicule gauche.

Cette douleur est apparue environ quatre heures après un lavage qu'il a fait lui-même et dans les mêmes conditions que les jours précédents.

L'examen décèle un scrotum un peu rouge. La queue de l'épididyme du côté gauche est un peu empâtée et est très douloureuse à la pression. Le testicule est indolore, on ne trouve rien dans la vaginale.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

On prescrit la cessation des lavages, le repos au lit, et, deux fois par jour, une injection rectale d'une ampoule de brunacrine diluée dans trois quarts de verre d'eau tiède.

Revu deux jours après, toute trace d'inflammation a disparu. L'épididyme est encore légèrement douloureux, mais de consistance et de calibre normaux.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

L'écoulement semble plus abondant que précédemment.

On continue le même traitement à la brunacrine, mais le malade reprend son travail.

Revu deux jours après, l'examen de l'épididyme reste négatif.

On recommence les lavages uréthro-vésicaux qui sont parfaitement supportés.

6° Utilisation de la brunacrine dans les affections génito-urinaires de la femme.

Chez la femme, l'emploi de la brunacrine, soit par voie endoveineuse, soit par voie rectale, soit localement, rend les plus grands services. LURIÉ, dans sa thèse, rapporte des cas de métrite où il emploie des pansements à la brunacrine à 5 p. 1.000 et traités avec succès. Jamais il n'a vu des lésions d'irritation si fréquentes avec d'autres antiseptiques couramment employés.

Il rapporte également des observations de malades atteintes de bartholinites chroniques traitées avec succès.

Nous-même nous tenons à rapporter ces quelques observations qui démontrent l'intérêt de la brunacrine employée comme antiseptique dans les affections génitales de la femme :

OBSERVATION N° XLV

Jeune femme de 29 ans, traitée pour une blennorrhagie aiguë urétrale par des lavages uréthro-vésicaux au $Mn O^4 K$ associés à la brunacrine intraveineuse depuis huit jours, cesse son traitement avant que l'état urétral soit satisfaisant.

Elle revient nous voir quinze jours après avec une bartholinite aiguë.

On reprend le traitement précédent auquel on associe du vaccin.

Puis surviennent les règles, époque pendant laquelle on arrête le traitement local.

Le jour qui suit les règles, la malade accuse des douleurs violentes en rapport avec une localisation infectieuse à l'utérus.

A l'examen, on trouve un utérus un peu gros, douloureux, avec un col enflammé, d'où sort un pus abondant renfermant de nombreux gonocoques.

Le lendemain, la malade ressent de violentes douleurs abdominales.

La température atteint 39° .

Il existe de fréquents vomissements.

L'examen décèle un utérus gros et douloureux.

On prescrit une vessie de glace sur le bas-ventre et deux lavements rectaux de brunacrine avec la solution à 5 p. 1.000.

En quarante-huit heures, la température retombe à 37° .

Disparition des douleurs abdominales.

L'utérus est indolore, il a repris son volume normal.

On peut alors poursuivre les soins locaux par des tampons imbibés de progone.

OBSERVATION N° XLVI

Mme M..., 28 ans, vient consulter pour d'abondantes pertes blanches accompagnées de douleurs abdominales.

L'examen révèle une urétrite avec cervicite. Le prélèvement montre la présence de nombreux gonocoques.

La trompe droite est douloureuse.

De plus, il existe un écoulement purulent rectal où l'examen révèle la présence de gonocoques.

Le traitement institué est le suivant :

- Lavages avec solution de $Mn O^4 K$;
- Vaccins antigono;
- Instillations d'argyrol (skénite).

On prescrit des oléovules et des lavages rectaux avec une solution faible de permanganate.

Après trois semaines de traitement, on note une amélioration de l'urétrite, mais même état de la métrite et de la rectite.

Le 2 décembre, on ajoute au traitement précédemment institué des lavements de brunacrine avec la solution à 5 p. 1.000.

Le 9 décembre, les lavements de brunacrine sont bien absorbés et bien tolérés.

Les pertes ont diminué de moitié dans les trois derniers jours.

L'écoulement de pus rectal a disparu.

Le 17 décembre, il n'existe plus de pus dans les matières fécales.

Les urines sont régulièrement colorées le lendemain de l'injection rectale.

Les urines sont claires.

Après diminution des pertes vaginales, elles redeviennent plus abondantes, mais ceci coïncide avec l'approche de l'époque menstruelle.

Le 3 janvier, l'examen bactériologique montre :

- Métrite : examen négatif;
- Gl. de Skenes : examen négatif;
- Col utérin : diplocoques suspects, aspect nettement purulent;
- Matières fécales : quelques coli, pas de polynucléaires, pas de gonocoques.

L'examen, pratiqué de nouveau le 5 janvier, se montre encore négatif.

La brunacrine a guéri la rectite gonococcique.

OBSERVATION N° XLVII

Il s'agit encore d'une jeune femme atteinte de métrite avec cervicite et de rectite gonococcique.

Le traitement a consisté en tamponnements par la brunacrine et en lavements rectaux journaliers avec le même produit.

Après deux mois de traitement, la métrite et la rectite sont guéries.

La brunacrine a eu une grosse influence sur le volume du corps utérin.

Il subsistait un écoulement purulent du col contenant des gonocoques.

Après cinq nettoyages du canal cervical avec un écouvillon imbibé de la solution de brunacrine, les pertes ont totalement disparu.

Ces observations montrent l'heureuse influence de la brunacrine dans le traitement des rectites blennorragiques. L'action locale est énergique, rapidement l'écoulement rectal se tarit, les troubles fonctionnels s'atténuent dès les premiers lavements. Voici une observation qui met en valeur l'intense pouvoir antiseptique de ce produit sur des tissus irrités depuis fort longtemps :

7° Rectite blennorragique.

OBSERVATION N° XLVIII

M. Louis C..., 38 ans, a eu une blennorragie il y a deux ans et vient actuellement aux consultations du soir de l'Hôpital Saint-Lazare pour des séances de dilatation au béniqué. Outre un rétrécissement urétral assez marqué, le malade présente un rétrécissement rectal consécutif à une rectite blennorragique.

Jusqu'à présent, il a eu comme traitement des séances de diathermie associées à des lavements rectaux faits avec des solutions légères de permanganate.

Le 26 août, le malade présente un érythème fessier important occasionné par un écoulement rectal abondant où l'examen bactériologique révèle la présence de : nombreux polynucléaires, présence de nombreux coccis de fort volume, absence de gonocoques.

La muqueuse rectale est tapissée de végétations suintantes, et l'index introduit dans le rectum décèle l'existence d'un rétrécissement rectal serré situé à 8 centimètres de l'anus.

Le doigt est arrêté par un anneau scléreux central, induré, faisant obstacle à toute pénétration.

Le doigt revient souillé de pus non sanglant.

L'interrogatoire met en évidence l'existence d'une constipation résistant aux purgatifs et aux laxatifs habituels. Les selles, espacées parfois d'une huitaine de jours, consistent en des matières peu abondantes, dures et peu volumineuses.

Le malade est fatigué, le teint altéré, avec parfois poussée de température.

L'appétit est diminué, et la fatigabilité rapide et intense.

Nous prescrivons chaque soir des lavements d'une ampoule de brunacrine diluée dans un verre d'eau tiédie.

Le malade est revu le 23 septembre. L'état général est grandement amélioré, l'appétit est revenu, il ne se sent plus fatigué.

Les selles, quoique non provoquées par des laxatifs, sont régulières, et, dès les premières injections, les selles ont été plus volumineuses et plus abondantes.

L'écoulement rectal est tari.

L'érythème interfessier a disparu.

Le toucher rectal montre une diminution des végétations. De plus, la muqueuse est plus souple. On n'a plus l'impression d'un anneau scléreux, mais d'un bourrelet membraneux qui se laisse facilement déprimer et que l'index peut aisément franchir.

Devant ce résultat, le malade délaisse, contrairement à nos conseils, le traitement institué.

Il revient trois semaines plus tard, accusant de nouveau de la constipation, des selles espacées de trois, quatre jours et moins volumineuses.

Les tissus sont de nouveau plus indurés, moins souples; l'anneau scléreux est de nouveau infranchissable.

On reprend le traitement pendant deux mois et l'examen pratiqué alors montre une amélioration considérable.

Seul persiste un anneau élargi, laissant pénétrer le doigt. Les tissus sont souples, il n'existe plus d'écoulement.

On conseille au malade de poursuivre le traitement.

8° Utilisation de la brunacrine dans les infections banales des voies urinaires.

En dehors des infections gonococciques, la brunacrine nous a donné des résultats heureux au cours des infections banales des voies urinaires :

OBSERVATION N° XLIX

Mme V... vient consulter pour des brûlures vésicales datant de cinq jours.

Le diagnostic est celui de cystite, car, outre les brûlures vésicales, les urines sont troubles dans les deux verres, les mictions sont fréquentes, il existe de la pollakiurie nocturne, ainsi que des petites hématuries terminales.

L'examen bactériologique pratiqué alors décèle la présence de colibacilles, de staphylocoques, des entérocoques.

Depuis quatre jours, la malade se soigne par du bleu de méthylène absorbé en grosse quantité, mais sans aucune sédation des troubles.

Traitement : nous prescrivons une injection intraveineuse d'une ampoule de brunacrine à 5 p. 1.000.

Dès le deuxième jour, les brûlures ont cessé; il n'existe plus d'hématuries terminales.

Les urines, quoique encore troubles, se sont légèrement éclaircies.

Après deux injections intraveineuses de brunacrine, on administre à la malade des comprimés du même produit et l'on cesse les injections.

Le quatrième jour, les urines sont claires et les troubles ont totalement disparu.

OBSERVATION N° L

M. B... 80 ans, atteint d'une hypertrophie œdémateuse de la prostate, a présenté depuis six mois plusieurs crises vésicales à peine atténuées par le bleu de méthylène et l'urotropine.

L'avant-dernière crise s'est accompagnée de température à 39° avec poussée d'orchite du côté droit.

Depuis trois jours, il accuse des épreintes et un ténésme vésical violent. Les urines sont troubles dans les deux verres. Aucune accalmie n'est survenue, malgré la prise de bleu de méthylène.

Le malade est fatigué et la température s'élève à 39°2.

On prescrit alors des comprimés de brunacrine à prendre à raison de six par jour.

La brunacrine prise par voie buccale entraîne la guérison en cinq jours.

La prise de la température, après un jour de traitement, montrait une chute thermique à 38° le soir.

Le surlendemain, à 37°5.

Le cinquième jour, la température était à 37°.

Les urines étaient parfaitement claires et le malade ne présentait qu'une miction nocturne.

OBSERVATION N° LI

M. L..., à la suite d'une urétrite gonococcique datant de huit ans, présente une urétrite chronique.

Les urines sont claires, mais contiennent de nombreux filaments.

Divers examens ont été pratiqués :

— Spermoculture : négative au gonocoque;

— Gonoréaction : négative;

— Exsudat urétral et filaments : mettent en évidence la présence de diplobacilles gramm négatifs qui, cultivés, sont des colibacilles.

A la suite d'une urétroscopie, au cours de laquelle on a fait une coagulation d'un diverticule prostatique, le malade présente une poussée d'urines troubles.

Traité par des antiseptiques buccaux (oxyquinoléine), des poussées antérieures s'étant déjà atténuées sous l'influence de ces antiseptiques, on ne note aucune amélioration après quinze jours de traitement. Les urines restent troubles.

On pratique alors une série de brunacrine veineuse.

A la huitième injection, les urines sont parfaitement claires, les filaments ont complètement disparu.

OBSERVATION N° LII

Mme D..., 28 ans, a présenté, il y a trois ans, à la suite d'une grossesse, un état subfébrile, avec présence de colibacilles dans les urines.

Depuis cette époque, la malade a présenté de nombreuses crises caractérisées par le même état de fatigue, amaigrissement, fièvre légère accompagnée d'émissions d'urines troubles contenant des colibacilles.

Jusqu'à présent, a suivi de nombreux traitements : vaccins bactériophages, cures hydrominérales à Châtel-Guyon (deux ans).

Les crises s'atténuent, disparaissent pour revenir sous des influences diverses.

Au début de janvier, elle présente une nouvelle crise extrêmement violente accompagnée de cystite.

Six injections intraveineuses de brunacrine font disparaître tout signe de cystite, les urines s'éclaircissent en quinze jours.

Le 15 février, la malade présente une nouvelle crise de colibacillémie, mais alors sans cystite. Il existe de la fatigue, une fièvre légère, de la pâleur des téguments, un peu de diarrhée.

On prescrit alors des injections rectales de brunacrine à raison de deux par jour.

En cinq jours, la crise est complètement jugulée.

Cette observation montre l'action intéressante de la brunacrine au cours de la colibacillose. Et il nous a semblé, chez les malades que nous avons eu l'occasion de traiter par ce produit, que les effets de la brunacrine étaient d'autant plus efficaces que la crise s'accompagnait d'une localisation urinaire.

UTILISATION DE LA BRUNACRINE DANS LES SUITES DE COUCHES

Nous avons vu l'utilité de l'emploi de la brunacrine tant au point de vue général qu'au point de vue local, en gynécologie.

Chez la femme enceinte, l'absence de tout choc, la faible toxicité du produit permet son utilisation.

Ces mêmes propriétés autorisent son utilisation chez la récente accouchée.

OBSERVATION N° LIII

Mme L..., 24 ans, primipare, a eu une grossesse menée à terme sans incident.

Cependant, par suite d'enclavement du fœtus, l'accouchement, lent et laborieux, s'est terminé par une application de forceps.

Le soir, la malade présente quelques petits frissons, une température à 38°.

Le lendemain matin, la courbe thermique est à 38°5.

La revision utérine n'ayant rien décelé d'anormal, on prescrit des injections rectales de brunacrine répétées matin et soir.

Dès les premiers lavements, la température s'abaisse et, deux jours après, est revenue à la normale.

OBSERVATION N° LIV

Il s'agit d'une jeune femme qui, à la suite d'un accouchement normal en apparence, présente par la suite :

- Des pertes abondantes muco-purulentes;
- Des métrorragies;
- L'apparition des règles s'accompagne de violentes douleurs, et celles-ci sont irrégulières;
- Il existe de petites poussées de température à 38-38°2. Au toucher, l'utérus est gros et douloureux.

Le traitement institué est le suivant :

- Injections vaginales de MnO_4K ;
- Tampons à l'ichtyol;
- Ovules au collargol.

Mais ce traitement n'est suivi d'aucune amélioration. On prescrit alors des injections rectales quotidiennes de brunacrine ainsi que des injections vaginales chaudes d'eau boriquée.

Après un mois de traitement, on note une amélioration considérable :

- Les règles sont survenues sans douleurs;
- Il n'existe plus de métrorragie;
- Absence totale de poussée fébrile;
- Les pertes sont très diminuées, moins purulentes.

L'utérus a repris son volume normal et est indolore, quoique en rétroversion.

L'examen au spéculum ayant montré une petite ulcération et l'existence d'œufs de Naboth, on perce les œufs au galvano-cautère et on prescrit des oléovules.

OBSERVATION N° LV

Mme M..., 23 ans, après un retard de règles de deux mois, fait une fausse-couche provoquée.

Le lendemain, la température monte brusquement à 40° avec altération de l'état général.

Il existe des pertes fétides, sanglantes, avec de nombreux caillots.

L'examen local démontre la nécessité d'un curettage qui est pratiqué d'urgence.

De plus, on prescrit des lavements rectaux bi-quotidiens de brunacrine.

Le lendemain, la température est encore à 39°2. On continue la brunacrine.

Le surlendemain, après deux nouveaux lavements de brunacrine, la température, qui était à 38° le matin, descend progressivement.

Après huit jours du même traitement, la courbe thermique est redescendue à 37°. L'utérus est redevenu normal.

UTILISATION DE LA BRUNACRINE AU COURS DE LA GRIPPE

Au cours des rhino-pharyngites saisonnières accompagnées de température élevée, d'asthénie marquée, de céphalée, l'emploi de la brunacrine a eu pour effet de raccourcir notablement l'évolution. Rapidement la température est revenue à la normale et dès le début du traitement, il y a eu sédation des signes infectieux.

OBSERVATION N° LVI

M. D..., 18 ans, vient consulter pour un catarrhe rhino-pharyngé s'accompagnant de céphalée intense, de nausées, d'asthénie. Il accuse une courbature généralisée dont le début remonte à quarante-huit heures.

L'examen pulmonaire ne décèle aucun signe de localisation.

Le thermomètre marque 39°8.

On prescrit de la brunacrine à prendre par voie rectale, le soir, avant de se coucher. Le lendemain, la température est à 38°5.

Le surlendemain, la température est à 38°, mais le malade se sent mieux.

Après trois jours de traitement, la température à 37°5, il ne subsiste plus que des signes de rhino-pharyngite que l'on traite alors par les moyens habituels.

OBSERVATION N° LVII

M. E..., 23 ans, présente un état grippal sans localisation, mais avec température à 39°4.

La brunacrine rectale amène rapidement une sédation des signes généraux : fatigue, inappétence, courbature, céphalée.

Trois jours après le début du traitement, le malade est complètement guéri.

OBSERVATION N° LVIII

M. J..., 22 ans, présente, depuis quarante-huit heures, une température à 39° accompagnant un état grippal caractérisé par : un catarrhe oculo-nasal, de la pharyngite, une céphalée intense, une rachialgie marquée.

Le deuxième jour, la température tombe à 37°.

Le malade, se croyant guéri, reprend ses occupations.

Le soir même, il est pris de frissons avec claquements des dents, céphalée intense, la température est à 40°.

A l'examen, on trouve une muqueuse pharyngée un peu rouge, la voix est un peu enrôlée, mais il n'existe aucun signe de localisation pulmonaire.

On prescrit des lavements bi-quotidiens de brunacrine.

Le lendemain, la température est à 39°2.

Le deuxième jour, le malade se sent grandement amélioré, la température est descendue à 37°9.

Le jour suivant, la courbe thermique est à 37° et le malade peut reprendre son travail.

OBSERVATION N° LIX

Jeune fille de 15 ans qui, depuis trois jours, outre un état infectieux marqué, présente une courbe thermique à grandes oscillations : 37°5 le matin, 40° le soir.

A part des signes de pharyngo-trachéite, l'examen ne décèle aucun signe pulmonaire. La malade est soumise à la brunacrine en lavements rectaux.

Après quatre injections de ce produit, la température redescend à la normale.

OBSERVATION N° LX

Mme P... est prise brusquement de frissons, de malaise général, d'éternuements et de larmoiements accompagnés d'une petite toux sèche. La température prise le soir est à 38°2.

On prescrit des lavements rectaux à la brunacrine.

Le lendemain : même état.

Il existe une pharyngite banale.

La céphalée est intense, la malade accuse de vagues douleurs musculaires.

La toux a le même caractère.

On continue le même traitement.

Deux jours après, les signes généraux ont cédé, la température est encore à 39°4 le soir.

Les jours suivants, l'état général est excellent, la température est descendue progressivement en lysis.

Malgré l'atteinte sérieuse de l'état général, d'ailleurs rapidement amélioré par la brunacrine, on n'a vu aucune localisation pulmonaire survenir.

UTILISATION DE LA BRUNACRINE COMME UNIQUE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE

Cette affection, qui porte encore le nom de fièvre méditerranéenne, de fièvre ondulante, qui sévit surtout dans le bassin méditerranéen, se voit fréquemment dans le Midi de la France, dans le Gard notamment, (Cantaloube).

Elle peut débiter et se manifester de toutes les manières, d'où son nom de « maladie protéée », comme l'a appelée le Professeur LISBONNE, de Montpellier.

C'est ainsi qu'elle peut débiter par un véritable syndrome pneumonique (frisson solennel brusque, température à 40°, crachats rouillés), un syndrome typhoïde avec hémorragies intestinales abondantes.

Elle peut simuler, par sa température élevée, un accès paludéen, ou une tuberculose par des hémoptysies répétées.

Elle peut donner lieu à des hémorragies gingivales, des phlébites, un syndrome anémique, voire une ascite se produisant en trois ou quatre jours.

La fréquence des arthralgies, des arthrites, a pu la faire confondre avec le rhumatisme articulaire aigu.

On conçoit donc les difficultés de son diagnostic, surtout lors d'une première poussée, où l'aspect ondulant de la courbe thermique faisant défaut, on ne songe pas à recourir aux examens de laboratoire.

Cependant cette affection n'est pas absolument bénigne puisque dans certaines épidémies elle peut entraîner la mort dans 10 p. 1.000 des cas, le plus souvent lors de la première période fébrile, vers la fin du premier mois, par hyperthermie ou défaillance cardiaque.

La convalescence est lente, elle laisse après elle une anémie et une asthénie marquées. Elle se complique fréquemment

d'arthrites extrêmement douloureuses et rebelles, surtout des articulations sacro-iliaques, entraînant des sciaticques atroces consécutives.

Or, c'est en attaquant les mélitocoques quand ils sont charriés en masse dans le sang et n'ont pas pris encore leur forme de résistance, qu'on peut préserver les malades de ces graves complications.

La brunacrine utilisée en injections intraveineuses est particulièrement active dans cette infection. Rapidement, elle jugule la poussée fébrile, empêche l'apparition des arthralgies, améliore rapidement les signes d'atteinte de l'état général.

N'ayant que très rarement l'occasion d'observer des fièvres de Malte à Paris, nous avons eu recours aux Docteurs LESTRADE et COLLIAC qui, dans le département de l'Ariège, ont traité de multiples cas avec la brunacrine, soit seule, soit associée à la vaccinothérapie.

Nous tenons à leur témoigner ici notre profonde gratitude pour les observations qu'ils ont bien voulu nous communiquer.

OBSERVATION N° LXI

M. F..., 28 ans, vient consulter parce que, depuis une huitaine de jours, il est extrêmement fatigué, est pris de frissons s'accompagnant de fièvre et de sueurs abondantes.

La température prise à ce moment est à 40°.

Cet état fébrile et l'interrogatoire du malade ayant révélé la fréquence des avortements dans son troupeau de brebis font penser à une mélitococcie et pratiquer un séro-diagnostic.

Une injection intraveineuse d'une ampoule de brunacrine est immédiatement faite.

Le lendemain, le malade revient à la consultation et reçoit une nouvelle injection de brunacrine.

Trois jours plus tard, nouvelle injection.

Après trois injections intraveineuses de brunacrine de la solution à 5 p. 1.000, l'état général est normal, l'état fébrile a complètement disparu.

Le malade n'est revu que dix jours plus tard complètement guéri.

OBSERVATION N° LXII

M. Pierre D..., 30 ans, vient consulter, le 10 juin, pour état fébrile dont le début remonte à quinze jours : malaise général, sueurs profuses et douleurs dans le domaine du nerf sciatique.

Le 16 juin, le séro-diagnostic à la fièvre de Malte est positif à 1/1.280°.

Du 18 au 25 juin, le malade reçoit quatre injections intraveineuses de brunacrine de la solution à 5 p. 1.000 (10 cm³).

Rapidement se déclare une amélioration des symptômes généraux et douloureux; la température est revenue à la normale.

Une nouvelle poussée thermique survenue en juillet cède rapidement à deux autres injections de brunacrine.

Depuis cette date, le malade est revu et suivi, les examens confirment comme définitive la guérison.

OBSERVATION N° LXIII

M. Léon E..., cultivateur, 56 ans, vient consulter, le 31 juillet, pour malaise général, céphalée, sueurs abondantes et température à 39°.

Le 10 juin, il a tondu de nombreux moutons dont beaucoup étaient contaminés.

L'état général est satisfaisant, faciès normal, l'appétit est conservé et, malgré la température élevée, le malade continue à vaquer à la plupart de ses occupations.

Il existe une dissociation nette du pouls et de la température, puisque l'on a 75 battements pour une température de 39°.

Deux séro-diagnostic sont pratiqués au Centre de Recherches de Fièvre ondulante (analyse n° 1389), à Montpellier. Ils sont positifs à 1/320°.

Le 3 août, le malade reçoit une injection intraveineuse de 5 cm³ de brunacrine à 5 p. 1.000.

Le 4 août, injection de 10 cm³.

La température, alors à 39°8, commence à tomber en lysis.

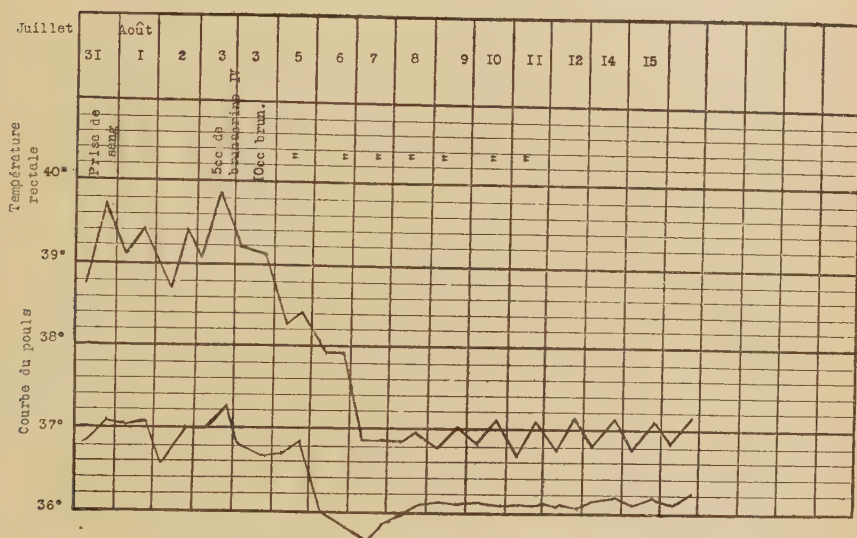
La température redevient normale le 7 août, après cinq injections intraveineuses de brunacrine.

On fait encore quatre injections identiques.

Le sujet se sentant très bien, quoique un peu anémié, a cessé toute médication depuis le 17 août.

Revu le 15 décembre, le malade est en parfait état de santé et n'a pas eu la moindre rechute ni malaise.

Ci-dessous la feuille de température montrant le rapide effet de la brunacrine sur la poussée thermique.



Analyse N° 1389, les 2/8/36 et 13/8/36, du Centre de Recherches de la Fièvre ondulante (Professeur LISBONNE, Montpellier). Séro + à 1/320.

OBSERVATION N° LXIV

M. C..., Elie, 31 ans, cultivateur (Ariège), vient consulter le 6 septembre pour un état fébrile à 39°8, avec sueurs abondantes, névralgie sciatique.

La prise du pouls montre une dissociation d'avec la température, quatre-vingt-dix pulsations à la minute.

On pratique un séro-diagnostic à la fièvre ondulante; il se montre positif à 1/320° (fiche 1481, Centre de Recherches, Montpellier).

Le 9 septembre, la température monte à 39°5.

On fait au malade 7 cm³ intraveineux de la solution de brunacrine à 5 p. 1.000.

Le 10 septembre, la température, le matin, tombe à 38° pour remonter le soir à 39°.

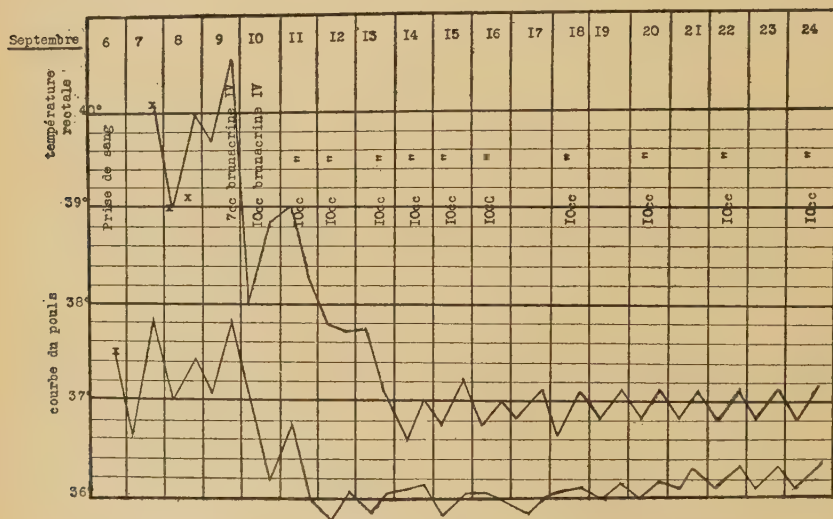
Le 13 septembre, la température est retombée à la normale après avoir pratiqué cinq injections de brunacrine.

Jusqu'au 24 septembre, on refait encore sept injections du même produit.

L'état général est excellent, il n'existe plus de fièvre.

Le malade est revu le 20 décembre, en excellente santé. Il n'y a pas eu de rechute, la guérison définitive est très probable.

Ci-dessous la feuille de température de ce malade.



Fiche N° 1481, Centre de Recherches de la Fièvre de Malte
(Professeur LISBONNE, Montpellier). Séro + à 1/320.

CONCLUSIONS

L'étude des colorants d'acridine nous a montré : qu'utilisés déjà depuis quelques années dans de nombreux domaines de la médecine, leur valeur thérapeutique nous est actuellement bien connue.

Préconisés et défendus ardemment par les uns, combattus avec la même vigueur par les autres, les composés acridiniques n'ont pas, pour beaucoup d'entre eux, fourni les résultats que les promoteurs de l'acridinothérapie nous promettaient. C'est qu'en effet, bien que doués de propriétés bactéricides extrêmement puissantes, leur toxicité limitait leur emploi. La publication de nombreux accidents, dont quelques-uns mortels, arrêta l'essor qu'ils semblaient devoir prendre.

Cependant pour certains chercheurs tenaces et confiants, ces résultats malheureux ne firent que stimuler leur désir de réaliser des produits heureusement utilisables, de reconnaître et de fixer les modalités de leur emploi.

C'est ainsi que grâce à une expérimentation plus complète, une utilisation déjà ancienne, il est possible de formuler un jugement sur l'état actuel de l'acridinothérapie.

Nous avons vu au cours de cette étude que les colorants d'acridine réalisent, au cours de nombreuses affections, de précieux agents thérapeutiques.

Certains parmi eux, en raison de leur toxicité, imposent avant tout début de traitement une étude particulièrement sévère du bilan des fonctions hépatiques et rénales.

Ils ne seront employés que si la clinique et le laboratoire plaident en faveur de l'absence de toute altération de la cellule hépatique et rénale. Dans le cas contraire, il faudra recourir à une autre thérapeutique.

Il sera prudent, avant de faire une dose importante, lors d'une première injection, de juger de la susceptibilité du malade pour le produit employé.

Par des examens d'urines, pratiqués journellement, on vérifiera la marche de l'élimination du colorant utilisé.

C'est en agissant de la sorte que l'on évitera, à coup sûr, les accidents graves dont plusieurs cas ont été publiés il y a quelque temps.

Parmi les nombreux colorants d'acridine mis à notre disposition, l'un d'eux mérite particulièrement notre préférence : il s'agit du brun d'acridine ou brunacrine, qui est un chlorhydrate du 2-7-diméthyl-3-6-diéthanol-amino-acridine.

Expérimentalement, son pouvoir bactéricide vis-à-vis du gonocoque est six cents fois plus grand que celui du protargol et trente fois plus grand que celui du sublimé.

Il est, comme le prouvent les expériences de laboratoire, de beaucoup le moins toxique. Il offre une marge de sécurité très grande, $\frac{DU}{DT}$ étant de $1/10^6$ alors que les autres colorants d'acridine, beaucoup plus toxiques, n'offrent une marge de sécurité que de $1/4$.

La clinique confirme les données de médecine expérimentale.

Les injections de brunacrine sont absolument indolores, ne sclérosent pas les veines.

Elle ne donne pas de phénomène de choc et n'a jamais occasionné d'accidents comme ceux qui peuvent survenir avec les autres dérivés acridiniques.

Son élimination est extrêmement rapide, aussi l'accumulation de ce produit et l'apparition d'éléments de désintégration nuisibles à l'organisme ne se produisent-ils pas. Ce qui permet un traitement prolongé, des séries répétées.

On peut l'utiliser soit par voie endoveineuse, soit localement, soit par voie buccale, soit par voie rectale.

Localement, il rend les plus grands services dans les affections cutanées (acné, impétigo, dermites, pityriasis versicolor, prurit).

Nous avons vu l'intérêt de ce produit dans le traitement des stomatites bismuthiques, les affections rhino-pharyngées.

L'étude que nous en avons faite au cours des affections génito-urinaires de nature gonococcique et colibacillaire nous a montré les heureux effets qui résultaient de son utilisation, soit seule, soit en association à d'autres thérapeutiques.

Enfin, dans de nombreuses affections générales et tout particulièrement dans la fièvre de Malte, nous avons vu que les premières injections endoveineuses de brunacrine étaient suivies d'une sédation des troubles de l'état général. Rapidement la poussée fébrile est jugulée.

Son utilisation précoce au cours d'une mélitococcie entraîne, en deux ou trois jours, une chute de la température de 40° à 37°. Or, dans la grande majorité des cas, c'est l'élévation de la température qui attire l'attention.

L'action rapide de la brunacrine empêche l'éclosion de toute complication, notamment des arthrites si douloureuses et si rebelles des articulations sacro-iliaques, ainsi que des sciaticques consécutives.

Par sa faible toxicité, par ses propriétés thérapeutiques, le brun d'acridine s'est révélé comme le plus précieux des dérivés acridiniques et occupe, parmi les agents chimiothérapiques mis à la disposition du praticien, une place de premier plan.

Vu :

Le Président de la Thèse,
L. TANON.

Vu :

Le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHITOW. — Un cas d'urémie par la trypaflavine (*Prog. Méd.*, 14 mars 1931).
- ADELMAN (M.). — La gonacrine dans le traitement de la blennorragie (*Journal d'Urologie*, t. XXIII, n° 6, p. 510, juin 1927, et *Journal d'Urologie*, 3 mars 1928).
- AZOULAY. — Stomatite bismuthique (*Presse Médicale*, 15 janvier 1922).
- BABONNEIX et DARRÉ. — Nouveau Traité de Médecine (Masson, 1926).
- BARBEILLON (P.). — La blennorragie (Paris, 1933, Maloine).
- BARBEILLON (P.). — Remarques sur chimiothérapie intraveineuse dans les affections urinaires (*Journal d'Urologie*, p. 66, t. XXXV, n° 1, janvier 1933, et *Journal d'Urologie*, p. 150, t. XXXV, n° 2, février 1933).
- BARBEILLON (P.). — La blennorragie. Spermoculture, vaccinothérapie, chimiothérapie (*Sciences et Thérapeutique*, mars 1933).
- BINET. — Diagnostic et traitement des métrites (*Science Médicale pratique*, 15 mai 1932).
- BIZARD (Léon) et Paul BLUM. — La bartholinite blennorragique (*Annales des Maladies vénériennes*, 1921-1922).
- CALLAMAND (H.). — Le traitement de la fièvre urinaire par des injections intraveineuses de gonacrine (Thèse, Marseille, 1933).
- CARLE (de Lyon). — Traitement de la blennorragie (Paris, 1910).
- CATHELIN et GRANDJEAN. — L'infection gonococcique et ses complications (Paris, 1936).
- CHAVANY (J.-A.). — La chimiothérapie intrarachidienne dans le traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoques (*Biologie Médicale*, 1931, vol. XXIX, p. 85).
- CHAVANY (J.-A.), ARNAUDET (A.) et GAILHARD (J.). — Méningite cérébro-spinale à méningocoques traitée par la trypaflavine cristallisée (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, n° 25, 22 juillet 1929, p. 1056).
- DAWIS et NARREL. — L'acridine dans le traitement de la blennorragie (*The Journ. of Urol.*, Baltimore, août 1918, n° 4, t. II).
- DECHAUME, GERSON, Mme NICOLLE-MUNIER et LECLERC. — Traitement des stomatites médicamenteuses par les colorants d'acridine (*Soc. Fr. Dermat. et Syph.*, 13 mars 1935).
- DONAY (E.). — L'infection gonococcique chez la femme (*Journal Médical Français*, mars 1926).
- DONAY (E.). — Endocervicite (*Gynécologie et Obst.*, 1921).
- DONAY (E.). — La consultation de gynécologie.
- DUHOT (R.). — La chimiothérapie intraveineuse de la blennorragie (*Le Scalpel*, n° 12, p. 253, 20 mars 1926, Bruxelles).

- EMERY, RASIS et MORIN. — Les accidents de la médication bismuthique (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermato-Syphil.*, p. 1048, juillet 1930).
- FAVRO (L.). — Contribution à l'étude du traitement des infections méningococciques chez l'enfant (Thèse, Paris, 1932).
- FERNET. — Stomatite bismuthique (*Année Médicale pratique*, 1923, page 49).
- FERRON (L.) et COSNIER. — L'emploi de la gonacrine dans le traitement de la blennorrhagie (*Gazette hebdomadaire de Scienc. Méd.*, Bordeaux, n° 17, 1925, et 25 avril 1926, p. 260).
- FILLEUL (G.). — Contribution à l'étude des stomatites (Thèse, Paris, 1919).
- FINGER. — La blennorrhagie et ses complications (Traduction Hogge, 1894).
- FOURNIER et GUÉNOT. — Stomatite bismuthique (*Soc. Fr. de Dermat.*, 12 janvier 1922).
- FRANÇOIS (R.-Ch.). — Contribution à l'étude des stomatites et de leur traitement chez l'enfant (Thèse, Paris, 1934).
- GERSON. — Les stomatites mercurielles et bismuthiques. Leur traitement par la trypaflavine (*Journ. de Méd. de Paris*, n° 13, 29 mars 1934, p. 227-280).
- GRIMALDI et R. DE SURKA-CANAL. — La quimiotherapia endovenosa de la blennorrhagia (*Arch. de la Conf. Med. Hosp.*, Ramos Mejia, t. X, n° 3, juillet-septembre 1926).
- JANET (J.). — Diagnostic et traitement de la blennorrhagie (Masson, éditeur, 1930, Paris).
- JAUSION (H.). — Recherches sur la gonococcie en 1925-1931 (Poulenc frères, Paris).
- JAUSION, DIOT et VOURENAHIS. — Essai de chimiothérapie intraveineuse, etc. (*Bull. Académie Médecine*, 2 juin 1925, p. 618).
- JAUSION et MERCERON. — Le coup de soleil acridinique, son traitement préventif par la résorcine (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, juillet 1925, p. 359; *Presse Médicale*, 5 août 1925, p. 1050).
- JAUSION et VAUCEL. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intraveineuse de la blennorrhagie. Les procédés de mordantage en thérapeutique (*Presse Médicale*, n° 13, janvier 1926, p. 193).
- LEBOURG (L.). — Traitement préventif des stomatites médicamenteuses spécialement mercurielles et bismuthiques (*Presse Médicale*, 19 juillet 1933).
- LECLERC (J.). — Contribution à l'étude des stomatites. Revue clinique et traitement par les colorants d'acridine (Thèse, Paris, 1935).
- LEMIERRE. — Notes sur l'emploi de la trypaflavine dans le traitement des infections graves (*Paris Médical*, 3 décembre 1925).
- LEMIERRE. — A propos des azotémies constatées après les injections de trypaflavine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 5 décembre 1930, p. 1779).
- LEMOINE (J.). — Contribution à l'étude du chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine (ou gonacrine) et de ses indications thérapeutiques (Thèse, Paris, 1926).
- LIENGME (A.). — La toxicité de la trypaflavine (*Schweiz. Mediz. Wochenschrift*, 21 sept. 1929, p. 964).
- LURIÉ (S.). — Etude d'un nouveau dérivé de l'acridine (Thèse, Paris, 1934).

- LUYS (G.). — Traitement de la blennorrhagie.
- PANISSET (L.) et GRASSET (E.). — Quelques essais avec un composé de l'acridine, la gonacrine. Fixation par les tissus. Élimination par la mamelle (*Bull. Acad. Vét. de France*, t. IV, 1931, n° 3, p. 131).
- PERETON (R.). — Contribution à l'étude et au traitement des bartholinites (Thèse de Paris, 1933, Le François, éditeur).
- PRIGGE. — Recherches expérimentales sur les rapports entre l'activité chimiothérapique et le système réticulo-endothélial.
- RAY (M.). — Les accidents buccaux au cours de la bismuthothérapie (Thèse, Paris, 1926).
- ROUSSEAU, DECELLE et RAISON. — Pathologie buccale. La pratique stomatologique (Masson, 1933).
- TASSIN (A.) et R. BÉNARD. — Un cas de mort par ictère grave après injection de dérivés acridiniques (*Soc. Méd. des Hôp.*, 12 février 1930, p. 1804).
- THEVENARD. — Les blennorrhagies prolongées (Thèse, Paris, 1930).
- VILLANOVA et RAVENTOS MORAGAS. — La quimioterapia de la blennorrhagia por los derivados de l'acridina (Barcelona, *Ars Medica*, abril 1927).
- VIGNE (P.). — Les stomatites médicamenteuses (*Marseille Méd.*, 15 juillet 1932, n° 20).
- WATSON (D.). — Traitement de la blennorrhagie par la gonacrine (*Brit. Med. Journ.*, n°s 30-45, 10 mai 1919, p. 571).
- WECHSLER (B.). — Le traitement des septicémies par les dérivés de l'acridine (Thèse de Paris, 1932).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
PREMIÈRE PARTIE	
Etude chimique de l'acridine et de ses dérivés	10
Pouvoir bactéricide <i>in vitro</i>	19
Toxicité expérimentale	22
Modifications humorales qu'entraînent les injections acridiniques	26
Elimination	29
Accidents de l'acridinothérapie	31
Utilisation des colorants d'acridine en thérapeutique.....	38
Utilisation des composés acridiniques dans le traitement local des stomatites	46
Autres emplois des sels d'acridine	48
DEUXIÈME PARTIE.....	
Utilisation personnelle du brun d'acridine en thérapeutique	50
Formes sous lesquelles nous avons utilisé la brunacrine....	52

OBSERVATIONS

	Pages
I. — <i>Utilisation de la brunacrine en dermatologie</i>	53
II. — <i>Utilisation de la brunacrine dans les affections bucco-pharyngées</i>	60
III. — <i>Utilisation de la brunacrine en urologie</i>	66
1° Dans l'urétrite gonococcique aiguë ou subaiguë....	66
2° Dans l'urétrite chronique	72
3° Dans la cystite blennorragique	73
4° Dans les prostatites	76
5° Dans les orchio-épididymites	79
6° Dans les affections génito-urinaires de la femme...	82
7° Dans les rectites blennorragiques	85
8° Dans les infections banales des voies urinaires.....	86
IV. — <i>Utilisation de la brunacrine dans les suites de couches</i>	90
V. — <i>Utilisation de la brunacrine au cours de la grippe</i> ..	92
VI. — <i>Utilisation de la brunacrine comme unique traitement de la fièvre de Malte</i>	94
CONCLUSIONS	99
BIBLIOGRAPHIE	103